Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie und
Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

Urologische Komplikationen beim Ovarialkarzinom. Harnwegveränderungen vor, während und nach der Behandlung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
SIBYLLE CHARLOTTE KASTROPP
aus Dornhan

1984

Aus der Abteilung Präventive Gynäkologie und Familienplanung
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. P. A. König
der Frauenklinik der Universität Tübingen

Urologische Komplikationen beim Ovarialkarzinom. Harnwegveränderungen vor, während und nach der Behandlung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
SIBYLLE CHARLOTTE KASTROPP
aus Dornhan

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Schrage
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Bachmann

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Prof. Dr. R. Schrage. Für seine freundliche Unterstützung während der Ausarbeitung bedanke ich mich.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Gegenüberstellung Kollumkarzinom - Ovarialkarzinom	1
1.2	Beeinflussung der Harnwege durch Ovarialtumoren	3
1.3	Urologische Untersuchungsmethoden bei Genitaltumoren	4
1.4	Urologische Komplikationen bei der Behandlung von Genitaltumoren	9
1.5	Tumorbedingte urologische Komplikationen	12
1.6	Fragestellung	13
2.	Material und Methodik	15
3.	Ergebnisse	17
3.1	Krankengut	17
3.2	Urologische Diagnostik vor Behandlungsbeginn	17
3.2.1	Zystoskopie	17
3.2.2	I.v.-Urogramm	20
3.2.3	Vergleich Zystoskopie - i.v.-Urogramm	23
3.2.4	Isotopennephrogramm	23
3.2.5	Sonographie, Computertomographie	24
3.2.6	Harnpflichtige Substanzen im Serum	25
3.2.7	Harnwegbefunde anläßlich der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung	25
3.2.8	Urologische Symptome bei der stationären Aufnahme	26
3.2.9	Harnweginfektionen vor Behandlungsbeginn	27
3.3	Operationssitus und urologische Affektionen	27
3.4	Überblick über die urologischen Veränderungen bis zum Behandlungsbeginn	29
3.5	Harnwegaffektionen durch die Behandlung	30
3.5.1	Operationsbedingte Veränderungen der Harnwege	30
3.5.2	"Endoxanzystitis"	30
3.5.3	Strahlentherapie	32

Seite

3.6	Tumorbedingte urologische Veränderungen und Komplikationen im Zeitraum der Nachsorge	32
3.7	Harnwegaffektionen nicht eindeutiger Ursache oder ohne direkten Zusammenhang mit dem Karzinom im Zeitraum der Nachsorge	34
3.8	Beim Tod festgestellte urologische Veränderungen	35
4.	Diskussion	37
4.1	Urologische Symptome und Befunde vor Behandlungsbeginn	38
4.2	Urologische Komplikationen bei der Behandlung	45
4.3	Urologische Komplikationen während der Nachsorgezeit	47
5.	Zusammenfassung	51
6.	Tabellen	54
7.	Literaturverzeichnis	75

1. Einleitung

Bei gynäkologischen Erkrankungen sind die ableitenden Harnwege aufgrund der topographischen Verhältnisse häufig mitbetroffen, speziell bei gynäkologischen Karzinomen sind sie besonders gefährdet, zum einen durch das expansive und infiltrierende Wachstum des Tumors selbst, zum anderen aber auch durch die Behandlung.

Maligne Ovarialtumoren machen 15-20% aller Genitaltumoren aus. In der Literatur wird jedoch wenig über urologische Probleme beim Ovarialkarzinom berichtet im Gegensatz zu den umfangreichen Untersuchungen urologischer Erkrankungs- und Behandlungsfolgen beim Kollumkarzinom.

1.1 Gegenüberstellung Kollumkarzinom - Ovarialkarzinom

Beim Kollumkarzinom sind Affektionen der ableitenden Harnwege durch den Tumor und/oder als Therapiefolge häufige Komplikationen; die Urämie durch Stenosierung der Ureteren steht hier unter den Todesursachen an der Spitze. BUCHMANN (1956) berichtet von 48 (62%) Todesfällen durch Urämie bei 78 Autopsien von Kollumkarzinompatientinnen. GÜNTHER (1962) wertete 50 Obduktionsbefunde nicht dauergeheilter Kollumkarzinompatientinnen aus; er fand in 38% eine Urämie als Todesursache (34% durch das Karzinom bedingt, 4% unmittelbar postoperativ) und in 52% urologische Nebenbefunde. Dabei sind 5-15% (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982) der Todesfälle nicht durch den Tumor, sondern durch Schädigung des Harntraktes mit nachfolgender Niereninsuffizienz bedingt. KIRCHHOFF (1960 a) gibt aus Sektionsergebnissen eine Rate von ca. 10% der Kollumkarzinompatientinnen an, die einer Harnwegkomplikation ohne Nachweis von Tumorresten erliegen. Die Kontrolle der Harnwege durch Zystoskopie mit Blauausscheidungsprüfung und Ausscheidungsurogramm gehört hier zu den routinemäßig durchgeführten Maßnahmen vor Therapiebeginn; Urinstatus, Ausscheidungsurogramm oder Isotopen-

nephrogramm, Harnstoff- und Kreatininbestimmung sind regelmäßig Bestandteile der Nachsorgeuntersuchungen. HAVLICEK (1979), KIRCHHOFF (1960 a), KREMLING et al. (1962), ULMSTEN (1976) weisen auf die Bedeutung häufig zu wiederholender radioisotopennephrographischer und urographischer Kontrollen in der Nachsorge hin. ULMSTEN (1976) fand bei 100 Patientinnen, die nach Wertheim operiert oder operiert und nachbestrahlt wurden, in 21 Fällen ein bleibendes Abflußhindernis, KIRCHHOFF (1960 b) stellte bei 200 rezidivfreien Patientinnen mit behandeltem Kollumkarzinom bei der urologischen Untersuchung in 17,5% ein- oder beidseitige Ureterstenosen und Hydronephrosen fest.

GÜNTHER (1962) fand bei urologischen Nachuntersuchungen von 136 klinisch rezidivfreien Frauen nach Genitalkarzinomerkrankung und -behandlung bei 18 Patientinnen (13%) größere Harnwegschädigungen, wobei es sich ausschließlich um Kollumkarzinomkranke handelte; 3 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen waren frei von Harnwegschädigungen. Auch Urogenitalfisteln treten häufiger nach der Behandlung von Kollum- als von Ovarialkarzinomen auf: NÖSCHEL et al. (1973) beschreiben 35 Urogenitalfisteln bei 1336 Kollumkarzinompatientinnen (2,6%), bei 202 Ovarialkarzinompatientinnen trat nur in 1 Fall eine Urogenitalfistel auf.

Aber auch Ovarialtumoren können aufgrund ihrer Größe und Lage die Harnwege tangieren und damit ihre Funktion beeinträchtigen; Ureteren und Harnblase können durch die Ausbreitung maligner Tumoren gefährdet sein. KREMLING (1982): "Ähnlich häufig wie bei Gebärmutterhalskrebs sind Funktionsstörungen von Harnleiter und Niere bei Karzinom des Eierstocks." Nach RICHTER (1976) bestehen isotopennephrographisch in rund der Hälfte der Fälle von "Uterus- und Adnextumoren" Funktionsbehinderungen der Ureteren; pathologische prätherapeutische Ausscheidungsurogramme finden sich in 2-22% und mehr beim Kollumkarzinom, bei den Malignomen der Eierstöcke in etwa einem Viertel der Fälle. KINDERMANN

(1967) fand in 71% (20 von 28) pathologische Ausscheidungsurogramme bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom.

1.2 Beeinflussung der Harnwege durch Ovarialtumoren

Ovarialtumoren können mit zunehmender Größe zu Verdrängungs- und Kompressionserscheinungen an der Harnblase sowie zu Blasenbeschwerden führen, es kann sogar zur akuten Harnverhaltung kommen (STRACHAN, 1973). Dysurie und Druck auf die Blase sind - wenn auch seltenere - Symptome des Ovarialkarzinoms und werden von POMERANCE et al. (1966) und SCHULTZE und WEISE (1971) mit 2% angegeben. HEROLD (1969) fand in 16% Druck auf Blase und Darm als Hauptsymptom, KENT und MC KAY (1960) geben 16,9% Miktionsbeschwerden an. KINDERMANN (1967) fand bei i.v.-Urogrammen in 9 von 28 Fällen maligner Ovarialtumoren eine Verlagerung von Ureter und Blase, davon 7mal nur der Blase. Bei Dysurie, Pollakisurie und Flankenschmerz muß auch an stielgedrehte Ovarialtumoren oder Ruptur von Ovarialzysten gedacht werden (DAVIDSON und MATHESON, 1964). Obwohl Ovarialkarzinome auch heute noch meist erst in einem späten Stadium ihrer Ausbreitung entdeckt werden, scheint ein Einbruch in die Harnblase selten vorzukommen. Besonders bösartig verhalten sich diesbezüglich karzinomatös entartete Dermoidzysten (ABRAHAMSEN, 1963), aber auch benigne zystische Teratome des Ovars können in die Harnblase durchbrechen (SCHULTHEIS und KÖHLER, 1977).

Da Ovarialtumoren oft eine beachtliche Größe erreichen, können die Ureteren in ihrer Funktion durch Verdrängung und Impression beeinträchtigt werden, bei karzinomatöser Ausmauerung des kleinen Beckens sind sie durch Stenosierung und Wandinfiltration gefährdet. Intraligamentäre Ovarialtumoren führen frühzeitig zu Beschwerden durch die Harnwegaffektion, und selbst kleine (auch gutartige) Adnextumoren können zu erheblichen Abflußstörungen führen (HOFFMANN und BÖHL, 1978). KINDERMANN (1967) fand unter 1000 präoperativ

durchgeführten intravenösen Ausscheidungsurogrammen von allen Krankheitsgruppen bei den bösartigen Ovarialtumoren mit 25% (7 von 28 Patientinnen) den höchsten Prozentsatz an Abflußstörungen; zu diesem Ergebnis kamen auch KLEMPNER (1952) mit 58% (7 von 12) Hydroureteren/Hydronephrosen und LONG und MONTGOMERY (1950) mit 69,2% (9 von 13) Harnwegobstruktionen. Dagegen fanden KREMLING et al. (1962) ureterale Abflußstörungen lediglich bei 2 von 97 Fällen maligner Ovarialtumoren. Selten sind Uretermetastasen die Ursache einer Harnleiterobstruktion (ALEXANDER et al., 1973).

Auch Harnweginfektionen werden durch Erkrankungen des weiblichen Genitale begünstigt. Bei bösartigen Tumoren sind sie mit durchschnittlich 23,4% am häufigsten, beim Ovarialkarzinom liegt die Frequenz der Harnweginfektionen sogar bei 28,6% (41 von 143 Patientinnen) (KREMLING und GOECKE, 1966).

1.3 Urologische Untersuchungsmethoden bei Genitaltumoren

Um den funktionellen und morphologischen Zustand der ableitenden Harnwege bei Genitaltumoren zu erfassen, stehen neben Anamnese und klinischer Untersuchung zahlreiche (labor-) technische Methoden zur Verfügung, die zum Teil routinemäßig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

Bei der Urinuntersuchung ist in diesem Zusammenhang besonders auf Harnweginfektionen (Leukozyturie, Bakteriurie) zu achten, die durch Abflußbehinderungen oder Fistelbildungen begünstigt werden. Des weiteren ist die Hämaturie als Hinweis auf Therapiefolgen (Endoxan-, Strahlenzystitis) bedeutsam, zum anderen möglicherweise Ausdruck eines karzinomatösen Befalls der Blase oder von Nierenmetastasen. Mikrohämaturie kommt bei stielgedrehten Ovarialtumoren vor (KREMLING et al., 1982). Auch die zytologische Untersuchung des Urinsediments auf atypische Zellen kommt in Frage.

Bei Harnabflußstörungen kann es durch Hydronephrosenbildung oder sekundär-chronische Pyelonephritis zu einer Schädigung der Niere kommen. Zur Orientierung über die Nierenfunktion dient die Bestimmung von harnpflichtigen Substanzen im Serum. Auch eine beidseitige Harnwegobstruktion führt nicht zwangsläufig zur Azotämie, sondern erst bei entsprechender Dauer und Ausprägung der Obstruktion (GROMIS et al., 1978). Dabei ist auch zu beachten, daß die Harnstoffkonzentration im Serum von der Eiweißzufuhr mit der Nahrung abhängig ist im Gegensatz zum Kreatininspiegel, der als empfindlicher Indikator gilt, jedoch erst bei einem Nierenparenchymausfall von über 50% merklich ansteigt.

Unter den instrumentellen Untersuchungsmethoden steht bei Karzinompatientinnen die Zystoskopie bzw. Chromozystoskopie im Mittelpunkt. Bei der endoskopischen Beurteilung der Blase ist einmal auf deren Form zu achten, die durch das Tumorwachstum erheblich verändert sein kann und möglicherweise schon einen Hinweis auf den zu erwartenden Operationssitus liefert. Ferner wird auf Veränderungen der Schleimhaut durch akute oder chronische Entzündungen oder durch ein bullöses Ödem geachtet, das bei drohender Perforation einer paravesikalen Entzündung, aber auch bei karzinomatöser Penetration auftritt. Bereits erfolgte Tumoreinbrüche oder Fistelbildungen können erkannt und durch gezielte Gewebsentnahmen gesichert werden. Als Routinemaßnahme zur Stadieneinteilung gynäkologischer Karzinome befürworten ROMERO et al. (1979) die Zystoskopie lediglich beim Kollumkarzinom zur Differenzierung der Stadien III und IV; bezüglich des Ovarialkarzinoms konnten die Autoren aufgrund einer zu geringen Fallzahl zu dieser Frage keine Aussage machen. In der Tumornachsorge kann das Ausmaß von Therapieschäden festgestellt werden, Blutungsquellen lassen sich lokalisieren und beurteilen.

Die Zystoskopie kann mit der Blauprobe kombiniert werden zur groben Orientierung über Nierenfunktion und Abflußver-

hältnisse. Dabei soll eine größere Seitendifferenz im Zeitpunkt des Erscheinens des Farbstoffs und in der Farbintensität auf eine funktionsgestörte Niere bzw. auf eine Abflußbehinderung der oberen Harnwege hinweisen. Für eine verzögerte oder fehlende Blauausscheidung auf beiden Seiten gibt es vielfältige Ursachen anderer Art: Entfärbung in alkalischem Harn, Exsikkation, Ödemneigung, kardiale Störung, intermediäre Stoffwechselstörung. DETURE und DRYLIE (1974) fanden weder eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Erscheinens des Indigokarmins und der Kreatininclearance noch zwischen der Konzentration des pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Farbstoffs und der Kreatininclearance; ebenso wie MARBERGER (1973) lehnen sie die Chromozystoskopie als Nierenfunktionsprobe ab, das Indigokarmin sollte nur noch als Markierungsfarbstoff (Lokalisation abnorm gelegener Ostien, Fistelverbindungen) verwendet werden.

Weitere Untersuchungsmethoden sind die Abdomenübersichtsaufnahme und, bei erhaltener Nierenfunktion, das intravenöse Ausscheidungsurogramm. Außer über Erkrankungen wie chronische Pyelonephritis und Schrumpfnieren gibt dieses Auskunft über die Ausdehnung des Tumorgeschehens sowie über Möglichkeit, erforderlichen Umfang und Risiken eines operativen Eingriffs. Der Ureterverlauf kann durch große Tumoren grob verändert sein, je nach Lage des Tumors ein- oder beidseitig. Der Harnabfluß ist dabei durch Kompression des Ureters gefährdet, aber auch durch tumoröse Ummauerung und Stenosierung; Wandinfiltrationen beeinträchtigen die Ureterperistaltik. Je nach Dauer und Ausmaß der Obstruktion wird man allen Graden der Entleerungsstörung - von der voll reversiblen Nierenbeckenkelchektasie bis zur irreversiblen Hydronephrose mit Atrophie des Nierenparenchyms - begegnen. Entleerungsstörungen anderer Ursache, z.B. atypischer Gefäßverlauf, Konkrement, werden miterfaßt. Der Blasenschatten kann durch Lage- und Formveränderungen die Situation im kleinen Becken weiter klären, auf Füllungsdefekte ist zu achten. BRANDL und WAND (1973) sahen Abflußbehinderungen

mit Harnstau und grobe Lageveränderungen der Blase bei fortgeschrittenen Karzinomen und bei großen Tumoren, die vom kleinen Becken ausgingen. Für die Operationsplanung sind die nicht seltenen Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege von Bedeutung: renale Dystopien, insbesondere eine Beckenniere, können zu Fehlinterpretationen führen, bei einseitiger Nierenhypoplasie oder -aplasie ist die Harnausscheidungsfunktion gefährdet, Doppelbildungen müssen beachtet werden. KREMLING et al. (1962) fanden bei Patientinnen mit Genitalkarzinomen 4,05% Fehlbildungen von Nieren und ableitenden Harnwegen. Im gynäkologischen Krankengut betrug bei präoperativen Ausscheidungsurogrammen der Prozentsatz kongenitaler Anomalien des Harntrakts bei Untersuchungen von KLISSARISTOS et al. (1974) bzw. SACK (1979) 2,04 bzw. 2,9, von KINDERMANN (1967) und RODEN et al. (1961) 5,1 und 5,2. BRANDL und WAND (1973) stellten bei 1265 nach einem Indikationsschema durchgeführten Urogrammen sogar 8,93% Atypien (allerdings einschließlich funktionell nicht nachweisbarer Nieren) fest.

Während SACK (1979) den Wert des routinemäßigen Ausscheidungsurogramms vor gynäkologischen Operationen als gering einschätzt, halten dies KINDERMANN (1967), KLISSARISTOS et al. (1974) und RODEN et al. (1961) für gerechtfertigt durch die große Zahl vorher oft unvermuteter pathologischer oder atypischer Befunde an den Harnwegen, die sie in 38, 29 und 22% ihrer gynäkologischen Patientinnen vor Operationen mit Hilfe des Ausscheidungsurogramms feststellten; zusätzlich werden aus dem Urogramm röntgenologische Befunde außerhalb der Harnwege (z.B. am Skelettsystem) erhoben. KREMLING et al. (1962) und TESKE und HEISSEN (1969) betonen die Wichtigkeit wiederholter Kontrollen bei jeder Form des Genitalkarzinoms, auch nach Abschluß der Therapie, unter Einsatz von Spätaufnahmen bzw. der Infusionsmethodik, um auch diskrete Veränderungen rechtzeitig zu erfassen und um aus dem Verlauf einmal festgestellter Harnabflußstörungen prognostische Schlüsse und therapeutische Konsequenzen ziehen zu

können. Aus diesen Gründen befürworten auch BRANDL und WAND (1973) die routinemäßige Ausscheidungsurographie in der Gynäkologie in Anlehnung an einen Indikationskatalog; in ihrer Klinik fanden auch sie lediglich 64% Normalbefunde. Darüber hinaus kann das routinemäßige oder präoperative Infusionsurogramm gleichzeitig eine Hilfe bei der Differentialdiagnose unklarer Resistenzen im Becken sein (IMRAY, 1975), vor allem bei zusätzlicher Anwendung der Tomographie (PECK et al., 1975).

Zur seitengetrennten Funktionsuntersuchung steht mit dem Isotopennephrogramm - unter Umständen erweitert als Kamera-Funktionsszintigraphie der Nieren und mit der zusätzlichen Möglichkeit seitengetrennter Clearance-Berechnung - eine für die Patientin wenig belastende und doch empfindliche Untersuchungsmethode zur Verfügung, die sich auch zur späteren Verlaufsbeobachtung eignet. Sie ist auch bei urämischen Patienten anwendbar. Ein Fehlen der Exkretionsphase kann eine Obstruktion anzeigen; das Isotopennephrogramm gilt als empfindlicher Indikator für Harnabflußstörungen (KÖLLER et al., 1975; LENTLE et al., 1974). ANGELOVA et al. (1973) weisen auf die größere Empfindlichkeit und damit Überlegenheit des Isotopennephrogramms gegenüber der i.v.-Urographie bei der Feststellung früher funktioneller Störungen des Harntrakts hin. Allerdings sollte nach LENTLE et al. (1974) ein abnormes Isotopennephrogramm als Indikation zur intravenösen Urographie betrachtet werden, um morphologische Veränderungen zu erfassen; DE MARZI et al. (1969) weisen auf die Möglichkeit eines veränderten Kurvenverlaufs durch funktionelle Störungen ohne pathologische Bedeutung hin und sehen im Isotopennephrogramm bei der Bewertung der urologischen Komplikationen gynäkologischer Tumoren eine Ergänzung der Röntgenuntersuchung.

Weitere diagnostische Möglichkeiten sind durch den Einsatz spezieller urologischer und röntgenologischer Untersuchungsverfahren sowie z.B. der Computertomographie oder der Sonographie gegeben.

1.4 Urologische Komplikationen bei der Behandlung von Genitaltumoren

MOORMANN et al. (1974) unterscheiden bei gynäkologischen Erkrankungen zwischen urologischen Frühkomplikationen, die in der Regel nach einer Operation auftreten, und Spätkomplikationen, die meist strahlenbedingt oder durch ein Karzinomrezidiv verursacht sind.

Die Operation steht bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms an erster Stelle, weshalb zunächst die operationsbedingten Komplikationen genannt werden. In der Literatur finden sich nur wenig Hinweise auf Operationsfolgen speziell beim Ovarialkarzinom. Allerdings macht nach OSTERHAGE (1977) die radikale Tumorchirurgie überraschenderweise nicht den größten Anteil der Komplikationen aus, vielmehr fand er bei seiner Analyse von 150 urologischen Komplikationen nach gynäkologischen Operationen, daß die etwa konstante Komplikationsrate von der "jeweiligen Operationsfrequenz" abhängig ist. Große Ovarialtumoren können die Blase erheblich nach oben verdrängen, so daß bei Eröffnung der Bauchwand die Gefahr einer Blasenläsion besteht. Gerade bei einer Verlagerung der Harnwege durch den Tumor oder bei karzinomatösen Verwachsungen können sie intraoperativ eher verletzt werden, es besteht die Gefahr der Fistelbildung, auch als Harnleiterspätfistel durch Nekrose. Ureterobstruktionen oder eine unerkannte Ureterligatur können zum Ausfall der Nierenfunktion, bei Infektion zur Ausbildung einer Pyonephrose führen; FREDA und TACCHI (1962) empfehlen daher die routinemäßige urologische Kontrolle nach gynäkologischen Operationen, um zunächst unbemerkte Läsionen aufzudecken. Postoperativ kommt es auch - besonders nach ausgedehnteren Eingriffen - zu funktionellen Störungen wie Blasenatonie mit Restharnbildung und aufsteigenden Harnweginfektionen.

Auch heute hat das Cyclophosphamid (Endoxan^{R}) bei der Zytostatikabehandlung des Ovarialkarzinoms eine zentrale Stel-

lung, sei es in Form einer Monotherapie, sei es als Bestandteil im Rahmen einer - heute zunehmend gebräuchlichen - Polychemotherapie. Neben den auch für andere Zytostatika üblichen Nebenwirkungen wie Haarausfall, Übelkeit, Knochenmarkhemmung besteht hier das Problem der Urotoxizität der Oxazaphosphorine durch lokale Wirkung der im Harn ausgeschiedenen Metabolite auf das Epithel und möglicherweise auch auf andere Gewebe der ableitenden Harnwege, besonders der Harnblase (BEYER-BOON et al., 1978; SPECHTER et al., 1965; VAHLENSIECK et al., 1974; WATSON und NOTLEY, 1973). Die Urotoxizität, die unter Umständen zum Absetzen des Medikaments zwingen kann, tritt in etwa 2-40% der Behandelten zutage: VAHLENSIECK et al. (1974) fanden bei Endoxanbehandlung generalisierter maligner Tumoren in 42% hämorrhagische Harnwegkomplikationen bzw. in 28,5% echte Endoxanzystitiden im Sinne von SPECHTER, unter Anwendung prophylaktischer Maßnahmen in 10,1% bzw. nur noch in 2,8% Zystitiden I. Grades. SPECHTER et al. (1965) stellten bei Langzeitbehandlung von gynäkologischen Karzinompatientinnen, von denen viele auch bestrahlt wurden, durchschnittlich in 22,7% Zystitiden fest. PFLEIDERER (1973) fand bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen des Stadiums III und IV, allerdings in vielen Fällen unter gleichzeitiger Strahlen- und Gestagentherapie, in 39% (30 von 77) Zystitiden. Klinisch äußert sich diese sogenannte Endoxanzystitis - eine zunächst sterile hämorrhagische Zystitis - anfangs in Form von dysurischen Beschwerden mit Mikrohämaturie, als Zystitis mit fibrinösen Auflagerungen, eventuell mit bullösem Ödem und Makrohämaturie bis zu den schweren Formen der nekrotisierenden, ulzerösen Zystitis mit Blasentamponade durch Blutkoagel (SPECHTER et al., 1965). Eine Blasenfibrose mit Reflux kann die Spätfolge sein (WATSON und NOTLEY, 1973), häufig ist eine Begleitinfektion vorhanden (SPECHTER et al., 1965). Es kamen schwerste und foudroyante Verläufe mit tödlichem Ausgang vor (LICHTENAUER und WAGENKNECHT, 1974; PFLEIDERER, 1973; SPECHTER et al., 1965), zum Beispiel durch eine unstillbare Blasenblutung oder als Komplikation anderer Erkrankungen,

die unter Umständen eingreifende Maßnahmen wie Blutstillung notfalls durch Zystektomie und Harnableitung (DELGADO, 1978) erforderten. Es wird auch über ein erhöhtes Risiko und das Auftreten von Blasenkarzinomen unter Endoxantherapie berichtet (BEYER-BOON et al., 1978; DURKEE und BENSON, 1980; MARSHALL und KLINEFELTER, 1979). Diese Nebenwirkungen sind bei Vorschädigungen der Harnblase, wie sie gerade bei Genitaltumoren und deren Behandlung gehäuft vorkommen, verstärkt. Besondere Bedeutung kommt hier der Strahlentherapie (LICHTENAUER und WAGENKNECHT, 1974; SPECHTER et al., 1965; VAHLENSIECK et al., 1974), nach PFLEIDERER (1973) aber auch der Kombination mit einer Gestagentherapie und nach VAHLENSIECK et al. (1974) einer gleichzeitigen Steroidgabe zu. Dadurch werden die Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen vor und während der Therapie und die Wichtigkeit der genauen Beachtung auftretender Hämaturien deutlich (DURKEE und BENSON, 1980; HENNIG et al., 1971; LICHTENAUER und WAGENKNECHT, 1974; SPECHTER et al., 1965). Allerdings ist das endoskopische Bild der Endoxanzystitis nicht immer eindeutig; das zytologische Bild wird durch das Zytostatikum selbst stark verändert, seine Interpretation ist oft schwierig, und die Aussagekraft zur Feststellung eines Karzinoms kann damit eingeschränkt sein (BEYER-BOON et al., 1978; DURKEE und BENSON, 1980; MARSHALL und KLINEFELTER, 1979; SCHRAGE und KÖNIG, 1972). Zur Verringerung oder Vermeidung dieser Harnwegschäden wurden verschiedene prophylaktische Maßnahmen empfohlen wie Diuresesteigerung und Instillationen mit Zysteinlösungen (DURKEE und BENSON, 1980; VAHLENSIECK et al., 1974), Blasenspülungen (FUJITA et al., 1981), Alkalisierung des Urins, rechtzeitige Antibiotikagaben; es wurden spezielle "Uroprotektoren" (Mesnum = Uromitexan^{R}) entwickelt (BROCK et al., 1979; SCHEEF et al., 1979).

Die Strahlentherapie beim Ovarialkarzinom ist umstritten und wird - als Perkutanbestrahlung, Radiumtherapie oder Radiogold intraperitoneal - unterschiedlich gehandhabt bzw.

ist nicht allgemein gebräuchlich. Daher wird bezüglich des Ovarialkarzinoms über urologische Probleme, wie sie zum Beispiel bei der Radium-Röntgen-Behandlung des Kollumkarzinoms "typischerweise" auftreten, wenig berichtet. MILLS et al. (1980) fanden die Strahlenenteritis als häufigste Komplikation nach Strahlentherapie des Ovarialkarzinoms, Strahlennephritis und -zystitis fanden sie nur selten; ihr Bericht über eine Patientin, die möglicherweise an den Strahlenfolgen starb, schließt Hydroureter und -nephrose beidseits durch retroperitoneale Fibrose ein. Gerade die gleichzeitige Schädigung von Darm und Harnwegen kann zu Problemen bei deren Rekonstruktion führen (HADFIELD, 1969).

1.5 Tumorbedingte urologische Komplikationen

Treten im Gefolge eines malignen Tumors urologische Komplikationen auf, so muß immer auch an das Karzinom selbst (Progredienz, Rezidiv) als Ursache gedacht werden. In diesen Fällen ist die Prognose häufig ungünstig und das Auftreten der Komplikation als schlechtes Zeichen zu werten, so bei Harnleiterobstruktionen (CARL, 1974) oder Fistelbildungen (NEHER, 1975). KRAFFT et al. (1981) unterteilen die Todesursachen beim Ovarialkarzinom in zwei Gruppen: "In der einen Gruppe stehen die Folgen der sogenannten Tumorintoxikation, in der anderen die mechanischen Momente des wachsenden Tumors im Vordergrund." Sie fanden Harnstauung und Nierenversagen in 5,3% (10 von 190 Ovarialkarzinompatientinnen) als Todesursache, in 4 Fällen als Folge einer Tumorprogredienz, in 6 eines Rezidivgeschehens.

Die Therapie urologischer Komplikationen - vom Absetzen der Therapie über konservative Maßnahmen bis zu komplizierten operativen Eingriffen - muß gerade bei Karzinompatientinnen individuell und nach Beurteilung der Gesamtsituation erfolgen. Um dies zu verdeutlichen zwei Zitate: ARBNER et al. (1961) schreiben zum Problem der schwersten Blasenschäden nach Strahlentherapie: "In diesen Fällen wird man sich, vor

allem, wenn es sich um junge Patientinnen handelt, bei denen ein Rezidiv auszuschließen ist, eher zu eingreifenden Maßnahmen entschließen." CARL (1974) behandelt die Problematik der Oligo-Anurie bei Patientinnen mit einem Genitalkarzinom und die Frage der Nierenfistelung; er legt Wert auf eine kritische Beurteilung der Prognose und meint, unter Berücksichtigung persönlicher Umstände der Patientin: "Bei eindeutig schlechter Prognose sollte bedacht werden, daß beim Fortschreiten des Tumorgeschehens eine Lebensverlängerung für die bedauernswerten Kranken eine große Qual bedeutet, während der Urämie-Tod sanft und erlösend ist."

1.6 Fragestellung

Die Harnwege sind bei malignen Erkrankungen des weiblichen Genitale häufig mitbetroffen oder gefährdet. Beim Kollumkarzinom haben urologische Komplikationen oft eine entscheidende Bedeutung; in der Literatur wird darüber eingehend berichtet. Beim Ovarialkarzinom dagegen wird auf urologische Probleme meist nur am Rande hingewiesen.

Anhand von Krankengeschichten soll untersucht werden, wie häufig Veränderungen an den Harnwegen bei Ovarialkarzinompatientinnen schon zum Zeitpunkt der Diagnose bestehen und durch welche Untersuchungsmethoden sie aufgedeckt werden. Solche Veränderungen können durch den Tumor verursacht werden bzw. bei der Karzinomerkrankung begleitend auftreten.

Urologische Komplikationen können auch durch die Behandlung hervorgerufen werden. Beim Ovarialkarzinom steht die zytostatische Behandlung und damit das Problem der Urotoxizität von Oxazaphosphorinen im Vordergrund. Die Häufigkeit der "Endoxanzystitis" bei Ovarialkarzinompatientinnen soll festgestellt werden. Weiterhin stellt sich die Frage nach der Gefährdung der Harnwege durch die operative Therapie und die Strahlenbehandlung, wie sie in einzelnen Fällen durchgeführt wird.

Ferner soll untersucht werden, welche urologischen Komplikationen in der Folgezeit auftreten, das heißt, welche tumorbedingten und, soweit eine Differenzierung möglich ist, welche behandlungsbedingten Harnwegaffektionen während der Nachsorge vorkommen und welche Rolle sie als Todesursachen spielen.

2. Material und Methodik

Es wurden die Krankengeschichten von 261 Frauen mit malignen Ovarialtumoren ausgewertet, die 1970 bis 1979 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erstmals behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum nach Behandlungsbeginn reicht bis Juni 1982. Patientinnen, bei denen Primärtumoren anderer Lokalisation - z.B. der Mamma - mit Metastasierung in die Ovarien vorlagen, blieben unberücksichtigt, ebenso Fälle von Doppelkarzinomen - z.B. des Corpus oder der Cervix uteri - , um mögliche Veränderungen an den Harnwegen eindeutig mit dem Ovarialkarzinom bzw. dessen Behandlung in Beziehung bringen zu können. Als Grundlage dienten die Journale der Klinik, in denen bestimmte Fragen zur Anamnese und zu den Befunden vorgegeben sind. 64 der 261 Patientinnen kamen aus anderen Krankenhäusern, deren mitgeteilte Befunde mitverwertet wurden.

Die Journale wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1) Allgemeines
- Alter bei der Aufnahme
- Stadium, Histologie
- Nachsorgezeitraum (letzte Nachricht über die Patientin)

2) Diagnostik vor Behandlungsbeginn
- Urologische Symptome und Erkrankungen in der Anamnese
- Urologischer Befund bei der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung
- Harnstoff, Kreatinin
- Harnweginfektionen
- Chromozystoskopie, Blasenhistologie/-zytologie
- Röntgendiagnostik der Harnwege
- Isotopendiagnostische, computertomographische, sonographische Harnwegbefunde

3) Therapie
- Erstoperation: Art des Eingriffs
  Beurteilung des Operationssitus
  Urologische Besonderheiten
- Zytostatikabehandlung
- Strahlentherapie

4) Urologische Komplikationen bei der Behandlung und in der Nachsorge
- Läsionen der Harnwege und urologische Komplikationen durch operative Eingriffe
- "Endoxanzystitis"
- Tumorbedingte Veränderungen
- Harnwegveränderungen anderer oder zweifelhafter Ursache

5) Urologische Veränderungen als Todesursachen, Sektionsergebnisse

Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Richtlinien der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO); die Operationsberichte wurden mitverwertet. Die so gefundenen Ergebnisse aus den einzelnen Krankengeschichten wurden zur Auszählung auf Randlochkarten übertragen.

3. Ergebnisse

3.1 Krankengut

Bei der Aufgliederung nach den Stadien I bis IV zeigt sich, daß das Ovarialkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei zwei Dritteln der 261 Patientinnen bereits die Stadien III und IV erreicht hatte; 49,8% mußten als Stadium III und 16,1% als Stadium IV eingestuft werden; auf die Stadien I und II entfielen 20,3% und 13,8% (Tabelle 1). Dieses Verhältnis blieb während des untersuchten Zeitraums etwa konstant, die Stadien III und IV machten 1970 zusammen 73,4% und 1979 63,7% aus; maximal waren es 75,8% Stadien III und IV im Jahr 1975 und minimal 50,0% 1973. Die Häufigkeit der pro Jahr diagnostizierten Ovarialkarzinome schwankte in den 10 Jahren zwischen 15 und 38 Fällen, es läßt sich jedoch keine Tendenz erkennen (Tabelle 2).

3.2 Urologische Diagnostik vor Behandlungsbeginn

3.2.1 Zystoskopie

Die Diagnostik vor der Primärbehandlung schloß bei 46% (120) der 261 Patientinnen die endoskopische Untersuchung der Harnblase, in der Regel als Chromozystoskopie durchgeführt, ein. Bei den Fällen des Stadiums I betrug der Anteil nur 26% (14 von 53) gegenüber 62% (26 von 42) bei den Fällen des Stadiums IV; im Stadium II waren es 42% (15 von 36), im Stadium III 50% (65 von 130).

57,5% (69) dieser 120 Patientinnen wurden vor dem ersten operativen Eingriff zystoskopiert (Tabelle 3). 21,7% (15 von 69) der Untersuchungen waren ohne jeden pathologischen Befund. In Bezug auf das Tumorgeschehen waren lediglich 39,1% (27 von 69) zunächst unauffällig, das heißt, es wurden weder Verdrängungserscheinungen an der Blase festgestellt noch wurde ein Verdacht auf Tumoreinbruch geäußert.

In mehr als der Hälfte der Untersuchungen (37 von 69) wurden Verdrängungserscheinungen beobachtet: Impressionen, Pseudotumoren, z.B. durch den verlagerten Uterus oder durch eine Ovarialzyste, Verziehungen der Blasenwand. Diese Veränderungen ließen sich zusammen mit der Palpation zumeist als tumorbedingt deuten. Von 5 Patientinnen, bei denen der Verdacht auf Tumoreinbruch bestand, wurde bei 3 eine Biopsie entnommen; 2mal bestätigte sich der Verdacht bei der histologischen Untersuchung, 1mal wurde ein Papillom nachgewiesen.

42,5% der Patientinnen (51 von 120) konnten erst nach dem ersten operativen Eingriff zystoskopiert werden. Dieser bestand 14mal nur in einer Inspektionslaparotomie/Laparoskopie ohne Exstirpation von Organen oder größeren Tumormassen, das heißt, in diesen Fällen dürfte sich auch am Harnblasenbefund nichts Wesentliches geändert haben (Tabelle 4). Trotzdem ist in dieser Gruppe der Anteil unverdächtiger Zystoskopien mit 72,5% wesentlich höher als in der ersten Gruppe mit 39,1%: durch Entfernung von Tumoren sind Verdrängungserscheinungen meist nicht mehr nachzuweisen; die Tabellen 3 und 4 zeigen hierin den größten Unterschied. Weiterhin fällt der unterschiedliche Anteil von Blauausscheidungsstörungen in beiden Gruppen auf; tumorbedingte Ureterverlagerungen oder -kompressionen wurden durch die Operation behoben. Die Häufigkeit zystoskopischer Zystitiszeichen ist in beiden Gruppen ähnlich.

Faßt man die zystoskopischen Befunde vor und nach dem ersten operativen Eingriff zusammen, um einen Überblick über die Situation bei Diagnosestellung zu bekommen, so ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 5): 35% der 120 Chromozystoskopien ergaben normale Befunde, weitere 18,3% wiesen lediglich eine Störung in der Blauausscheidung, eine Zystitis oder andere Nebenbefunde auf. Bei 53,3% war also keine direkt nachweisbare Affektion der Blase durch das Tumorgeschehen vorhanden. Bei 40% (von 120) wurden Verdrängungs-

erscheinungen beobachtet; der Anteil nimmt von 21% im Stadium I (3 von 14) auf 46% im Stadium IV (12 von 26) zu. Daß ein Ovarialkarzinom in die Blase einbricht, kommt nach den vorliegenden Zahlen selten vor, denn dieser Verdacht wurde nur in 8 Fällen von 120 geäußert. In 4 Fällen wurde eine Biopsie entnommen; sie ergab in 1 Fall eines bullösen Ödems eine chronisch vernarbende Urozystitis mit Plattenepithelmetaplasie; nur in 2 Fällen des Stadiums IV wurde der Verdacht bestätigt, in 1 Fall ergab sich ein Papillom mit zytologischem Malignitätsverdacht, der sich aber histologisch nicht sichern ließ.

Die Blauausscheidung war in 24,2% gestört, in fast der Hälfte der Fälle (10,8%) beidseitig. Eine Seitendifferenz wurde bei 13,3% (16 der 120 Chromozystoskopien) beobachtet: in 8 Fällen fehlte sie einseitig, was mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Funktions- oder Abflußstörung hinweist. Eine eindeutige Verteilung auf die Stadien fehlt. Zeichen einer Zystitis wie gerötete Schleimhaut, Fibrinbeläge, fleckförmige Hämorrhagien wurden bei 20,8% der zystoskopierten Patientinnen beschrieben. In 13 Fällen (10,8%) wurden weitere Befunde wie Balkenblase (10mal), Blasenpolyp (2mal) oder ein Blasenstein registriert.

Über die beiden Patientinnen, bei denen histologisch ein Karzinombefall der Harnblase nachgewiesen wurde, soll genauer berichtet werden:
Bei einer 67jährigen Patientin (Stadium IV) wurde bei der gynäkologischen Untersuchung eine hühnereigroße Resistenz im Bereich der Blasenhinterwand getastet. Zystoskopisch erschien eine pfenniggroße defekte Stelle suspekt; es wurde ein Karzinom, wahrscheinlich von der Scheide her durchgewachsen, angenommen. Die Histologie ergab ein teils papillär, teils solide wachsendes Karzinom im Harnblasenschleimhautbindegewebe. (Histologie einer Scheidenmetastase: mittelreifes Adenokarzinom mit Nekrosen und Entzündung.) Im Ausscheidungsurogramm wurde keine Auffälligkeit

beschrieben.
Bei einer 75jährigen Patientin (Stadium IV), bei der eine Kreatininerhöhung von 1,5 bis 1,7 mg/100 ml und ein Harnweginfekt vorlagen, fand sich zystoskopisch ein zerklüfteter Blasentumor mit Fibrinbelägen über dem rechten Ostium. Die Histologie der Blasenbiopsie ergab die Metastase eines Adenokarzinoms unterschiedlicher Differenzierung, als Ausgangstumor kam ein Ovarialtumor oder ein Korpuskarzinom in Betracht. (Histologie einer Netzmetastase: teils solides, teils drüsig-papillär aufgebautes Adenokarzinom, das der Biopsie aus der Blase entsprach.) Bei der Inspektionslaparotomie fanden sich Metastasen im parietalen Peritoneum, eine karzinomatös infiltrierte Netzplatte war unten an der Blase fixiert, das ganze kleine Becken mit Tumormassen ausgefüllt.

Bei einer weiteren Patientin (67 Jahre, Stadium IV) war bei der Zystoskopie der Urin blutig, es fanden sich am Blasenboden ein Ödem, links seitlich Fibringerinnsel und Sugillationen, am Blasendach und von links eine Eindellung der Blase mit schwarzbraun verfärbtem und mit Fibrin belegtem Endothel, das linke Ostium war nicht sichtbar, links fehlte die Blauausscheidung; die Diagnose lautete 'Verdacht auf Tumoreinbruch'. In der Blasenzytologie wurden Malignomzellen beschrieben, dagegen ergab die histologische Untersuchung einer Biopsie aus der Blase lediglich ein Papillom ohne Malignität. Im Ausscheidungsurogramm wurde ein tumoröser Prozeß links am Blasenboden mit Wandstarre, Füllungsdefekt und Schleimhautdestruktion festgestellt; links entwickelte sich eine stumme Niere.

3.2.2 I.v.-Urogramm

Bei 52,5% (137) der 261 Patientinnen wurde ein Ausscheidungsurogramm angefertigt: in den Stadien I und II in 43,4% bzw. 25%, in 59,2% der Patientinnen mit Stadium III und in 66,7% der Patientinnen mit Stadium IV.

71,5% (98) dieser Urogramme wurden vor dem ersten operativen Eingriff angefertigt (Tabelle 6). Davon waren 25,5% unauffällig. Bei 42,9% dieser 98 Patientinnen zeigten sich Verdrängungserscheinungen an der Blase wie Impression oder Deszensus durch den Tumor, bei 38,8% Veränderungen an den Ureteren wie Verlagerung, Stenosierung, Kompression oder Ummauerung. In 2 Fällen bestand der Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase, wobei sich in 1 Fall dieser Befund mit dem zystoskopischen deckte. Nur in 36,7% wurden weder Verdrängungserscheinungen durch den Tumor an Blase oder Ureter noch auf Tumoreinbruch verdächtige Zeichen beschrieben.

Dagegen waren 82,1% (32) der 39 nach dem ersten operativen Eingriff angefertigten Urogramme bezüglich Tumoreinbruch, Verdrängung durch den Tumor unauffällig; 69,2% wiesen auch sonst keine Befunde auf und waren damit völlig unauffällig (Tabelle 7). Bei 13 dieser 39 Patientinnen wurde bei dem operativen Eingriff nur eine Inspektionslaparotomie/Laparoskopie vorgenommen. Wie bei der Zystoskopie zeigt sich beim Vergleich der prä- und postoperativen Untersuchungen ein beträchtlicher Unterschied hinsichtlich der Tumorverdrängungszeichen: die Blase war bei den Untersuchungen nach der Laparotomie/Laparoskopie nur in 15,4% (6 von 39) gegenüber 42,9%, die Uretereń waren in 5,1% (2 Fälle) gegenüber 38,8% betroffen. Abflußbehinderungen und Aufstaus fanden sich präoperativ in 18,4% der Ausscheidungsurogramme, postoperativ nur noch in 5,1% (2 Fälle). Eine Hydronephrose wurde beim präoperativen Urogramm in 10,2% (10mal) beschrieben, bei der postoperativen Untersuchung bei nur 1 Fall.

Die 137 Urogrammbefunde zusammenfassend (Tabelle 8), zeigten 49,6% (68) weder Verdrängungserscheinungen durch den Tumor an Blase oder Ureteren noch Verdachtszeichen auf Tumoreinbruch, wobei in 11,6% (16) andere Veränderungen (Nebenbefunde, Mißbildungen) vorhanden waren; 38% (52) waren also völlig unauffällig. Verdrängungserscheinungen an der Blase wurden in 35% (48 Frauen) beschrieben, wobei der

Anteil im Stadium I mit 43,5% (10 von 23) am höchsten war; im Stadium III bzw. IV betrug er 32,5% (25 von 77) bzw. 39,3% (11 von 28). Die Ureteren waren bei 29,2% (40) der Urogramme durch den Tumor beeinflußt. Auffallend ist hier der geringe Anteil von 26% (20 von 77) im Stadium III. Bei den übrigen Stadien nehmen diese Veränderungen von 30,4% im Stadium I (7 von 23) auf 35,7% im Stadium IV (10 von 28) zu. 19 Urogramme zeigten eine Affektion sowohl der Ureteren wie auch der Blase. Der Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase wurde nur in 2 Fällen der 137 i.v.-Urogramme geäußert, je einmal im Stadium III und IV. Daß der Tumor in den Ureter eingebrochen war, ließ sich bei den 137 untersuchten Patientinnen nicht nachweisen.

Eine Hydronephrose oder ein Hydroureter lag bei 8% (11) der Urogramme vor; in 1 Fall bei Stadium I, 6mal im Stadium III (7,8%) und 4mal im Stadium IV (14,3%); bei allen 11 Patientinnen waren Ureterveränderungen wie Verlagerung, Stenosierung, Kompression oder Ummauerung vorhanden. Befundbeschreibungen wie temporärer Aufstau, weitgestelltes oder aufgeweitetes Hohlraumsystem, gefäßbedingte Stenosen mit Abflußverzögerung oder funktionelle Veränderungen lagen bei 14,6% (20) der 137 Patientinnen vor; der Anteil nimmt von 4,3% (1 von 23) im Stadium I auf 28,6% (8 von 28) im Stadium IV zu. Bei 13 dieser 20 Patientinnen mit Abflußstörung war eine tumorbedingte Ureteraffektion beschrieben worden. Entzündliche bzw. pyelonephritische Veränderungen wurden in 10,2% (14 von 137) aufgrund des Urogramms diagnostiziert; es findet sich auch hier eine Zunahme mit dem Stadium. 2 der 137 Urogramme wiesen auf eine Schrumpfniere hin, 4 auf Konkremente, je 2 auf eine Nephroptose bzw. auf Nierenzysten, 7 auf Entwicklungsstörungen oder Mißbildungen: 4mal eine Doppelniere, je 1mal eine kaudal dystope Niere, eine Nierenhypoplasie und eine Nierennebenanlage.

3.2.3 Vergleich Zystoskopie - i.v.-Urogramm

Bei 82 Patientinnen wurde sowohl eine Zystoskopie als auch ein Ausscheidungsurogramm durchgeführt. Es werden die zystoskopischen und röntgenologischen Befunde der Verdrängung der Blase durch den Tumor, des Verdachts auf Tumoreinbruch und die diesbezüglich unauffälligen Befunde einander gegenübergestellt (Tabelle 9). Die Übereinstimmung der Befunde an der Blase war mit 62% relativ niedrig: bei 51 (17 + 1 + 33) der 82 Patientinnen ergaben die beiden Untersuchungen den gleichen Befund an der Blase. In 38% (bei den übrigen 31 Patientinnen) ergaben sich differierende Befunde. Der Verdacht auf Tumoreinbruch wurde bei der Zystoskopie häufiger geäußert als beim Urogramm; ebenso wurden Verdrängungserscheinungen an der Blase häufiger beschrieben. Zusätzliche Informationen über Veränderungen an den Ureteren wie Verlagerung, Stenosierung, Ummauerung lieferte das Ausscheidungsurogramm in 28% (23 von 82).

3.2.4 Isotopennephrogramm

Bei 6 Frauen wurde zur Untersuchung der Nierenfunktion ein Isotopennephrogramm angefertigt (Tabelle 10). In 3 Fällen lag kein pathologischer Befund vor, das Isotopennephrogramm lieferte keine Zusatzinformation zum Ausscheidungsurogramm. Bei einer 74jährigen Patientin (Stadium III) wurde eine chronische Abflußstörung und eine intratubuläre Transportstörung diagnostiziert, die durch pyelonephritische Veränderungen beidseits im Ausscheidungsurogramm erklärt werden konnte. Eine einseitig nicht nachweisbare Nierenfunktion bei einer 70jährigen Patientin (Stadium III) war auch durch das Ausscheidungsurogramm erfaßt worden, in dem eine verkleinerte Niere ohne Kontrastmittelausscheidung beschrieben wurde. Bei einer 64jährigen Patientin (Stadium III) wurde durch das Isotopennephrogramm eine doppelseitige Parenchymschädigung mit beginnender Funktionseinschränkung festgestellt; sie klagte über eine Dysurie seit 3 Monaten, bei

der Chromozystoskopie fehlte die Blauausscheidung einseitig, auf der anderen Seite war sie verzögert. Damit bestätigte das Isotopennephrogramm die Befunde anderer Untersuchungsmethoden; es erbrachte bis auf eine zusätzlich diagnostizierte chronische Abflußstörung, die möglicherweise zu der Pyelonephritis geführt hatte, keine weiteren Informationen.

3.2.5 Sonographie, Computertomographie

Anläßlich einer Ultraschalluntersuchung wurde bei 8 Patientinnen, anläßlich einer computertomographischen Untersuchung bei 4 Patientinnen eine Aussage über die Nieren oder die ableitenden Harnwege gemacht (Tabelle 11).

Sonographisch wurde bei 3 Patientinnen (50 J., Stadium I; 60 J., Stadium II; 53 J., Stadium IV) eine Deformierung der Blase (Kompression, Verdrängung, Verziehung) festgestellt; alle 3 Befunde stimmten überein mit Befunden der Zystoskopie oder des Ausscheidungsurogramms. Über die Nieren wurde im Sonogramm bei 3 Patientinnen eine Aussage gemacht: Bei einer 45jährigen Patientin (Stadium I) wurden diskrete Zeichen des Harnstaus beschrieben, während im Urogramm eine Hydronephrose diagnostiziert wurde, die Blauausscheidung fehlte und der Kreatinin- und Harnstoffspiegel etwas oberhalb der Normgrenze lagen; bei 2 Patientinnen (74 J., Stadium II; 67 J., Stadium IV) ergab sich sonographisch kein pathologischer Befund. Bei 2 Patientinnen (79 J., Stadium II; 68 J., Stadium IV) ließ sich der Tumor sonographisch nicht von der Blase abgrenzen, im Urogramm zeigten sich jeweils Verdrängungserscheinungen an der Blase. Sofern also im Sonogramm Harnwegbefunde beschrieben wurden, ergaben sie keine wesentlichen zusätzlichen Informationen.

Im Computertomogramm wurde bei einer 37jährigen Patientin (Stadium IV) eine Verdrängung der Ureteren und eine Impression der Harnblase durch Tumormassen festgestellt, im

Urogramm zeigte sich lediglich eine Blasenimpression. Bei 3 Patientinnen wurden unverdächtige Befunde beschrieben, wobei im Urogramm bei einer 45jährigen Patientin (Stadium I) eine Verdrängung von Blase und Ureteren, bei einer 67-jährigen Patientin (Stadium III) ein Aufstau im rechten Ureter beschrieben wurde. Von den 4 Computertomographie-Befunden mit Aussagen über Nieren und Harnwege stellte sich damit als zusätzlicher Befund bei einer Patientin eine im Urogramm nicht beschriebene Verdrängung der Ureteren heraus.

3.2.6 Harnpflichtige Substanzen im Serum

Hinsichtlich der Beurteilung der Nierenfunktion wurde von einer oberen Normgrenze der Harnstoffkonzentration von 45 mg/100 ml, der Kreatininkonzentration von 1,2 mg/100 ml ausgegangen; Werte über 1,5 mg/100 ml galten als pathologisch. Bei 9,6% (25) der 261 Patientinnen lagen bei Behandlungsbeginn erhöhte Retentionswerte vor (Tabelle 12). Bei 5 Frauen (Stadium III) (1,9% von 261) bestand eine Niereninsuffizienz mit deutlich erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten: in 1 Fall war eine Schrumpfniere und Pyelonephritis bekannt, 2mal lautete die Diagnose 'Niereninsuffizienz', 1mal 'Akutes Nierenversagen'.

3.2.7 Harnwegbefunde anläßlich der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung

Bei 5 Patientinnen machte der Untersucher bei der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung eine Aussage über die Blase oder die Urethra (Tabelle 13). Nur bei 1 Patientin (70 J., Stadium III) wurde der Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase aufgrund einer kleinfingergliedgroßen tumorösen Infiltration im Blasenboden geäußert; im Urogramm bzw. Isotopennephrogramm wurde lediglich eine Hydronephrose mit Nierenfunktionseinschränkung vermutet. Bei einer 67jährigen Patientin (Stadium IV) tastete der Untersucher eine Resistenz im Bereich der Blasenhinterwand; zystoskopisch er-

schien diese verdächtig auf einen Tumoreinbruch, der dann histologisch nachgewiesen wurde. Der Tastbefund einer Kompression der Blase durch den Tumor bei einer 47jährigen Patientin (Stadium IV) bestätigte sich bei nachfolgenden Untersuchungen (Zystoskopie, Urogramm). Bei einer 59jährigen Patientin (Stadium IV) beschrieb der Untersucher eine Verwachsung der Zervix mit dem Blasenboden, Zystoskopie und Urogramm ergaben bezüglich der Blase eine Tumorimpression. Bei einer 53jährigen Patientin (Stadium IV) waren 2 Tumoren im Bereich des Urethralwulstes tastbar; diese machten die Einführung des Zystoskops unmöglich, Urogramm und Ultraschalluntersuchung zeigten Verdrängungserscheinungen an der Harnblase.

3.2.8 Urologische Symptome bei der stationären Aufnahme

Läßt man die vermutlich durch Harnweginfekte bedingten Symptome sowie die Harninkontinenz durch Deszensus außer acht, so klagten 11% (28) der 261 Patientinnen über Beschwerden an der Blase oder bei der Miktion (Tabelle 14). 13 (46%) der 28 Patientinnen klagten über Pollakisurie, 9 über einen Druck auf die Blase. Eine Dysurie wurde 7mal, eine Oligourie 3mal angegeben. Bei 3 Patientinnen war eine Hämaturie aufgetreten. Deren Ursache war in 2 Fällen nicht genau feststellbar, wobei 1mal eine Pyelonephritis bekannt war; bei 1 Patientin (Stadium IV) bestand zystoskopisch der Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase, und im Urogramm wurde ein tumoröser Prozeß am Blasenboden beschrieben, die Histologie ergab ein Papillom. 2 Patientinnen suchten wegen Harnsperre bzw. Oligourie das Krankenhaus auf: bei 1 Frau stellte sich dann erst ein Ovarialkarzinom Stadium I heraus, 1 Patientin verstarb an den Folgen eines akuten Nierenversagens, die Sektion ergab ein Ovarialkarzinom mit beidseitiger Hydronephrose.

3.2.9 Harnweginfektionen vor Behandlungsbeginn

Bei 11,2% (22) von 197 Patientinnen, die in die Universitäts-Frauenklinik zur Erstbehandlung kamen, bestand schon bei der stationären Aufnahme ein Harnweginfekt, der vor der Therapie des Ovarialkarzinoms (Operation, Chemotherapie) antibiotisch behandelt wurde. Dies war im Stadium I bei 1 Patientin der Fall (2,8% von 36), im Stadium II bei 6,1% (2 von 33), im Stadium III bei 11,7% (11 von 94) und im Stadium IV bei 23,5% (8 von 34), um so häufiger also, je weiter fortgeschritten die Karzinomerkrankung war.

Bei 21,7% (15) der 69 Patientinnen, bei denen vor dem ersten operativen Eingriff eine Zystoskopie durchgeführt wurde, fanden sich endoskopisch Zeichen einer Zystitis (Tabelle 3). Röntgenologisch zeigten sich bei ungefähr 10% der 137 Patientinnen, bei denen prä- oder postoperativ ein Ausscheidungsurogramm angefertigt wurde, entzündliche Veränderungen der Harnwege (Tabellen 6 bis 8).

Von den 22 Patientinnen mit behandlungsbedürftigem Harnweginfekt wurden im Ausscheidungsurogramm bei 1 Patientin rechts eine Schrumpfniere und links chronisch entzündliche Veränderungen von Nierenparenchym und -hohlraumsystem festgestellt, zystoskopisch waren bei 5 Patientinnen (von 8, die schon präoperativ zystoskopiert wurden) Zeichen einer Zystitis vorhanden.

3.3 Operationssitus und urologische Affektionen

250 der 261 Patientinnen (95,8%) wurden während des ersten stationären Aufenthalts laparotomiert bzw. laparoskopiert (Tabelle 15). Bei den übrigen 11 Patientinnen (4,2%) lag nach dem klinischen Befund 6mal ein Stadium III und 5mal ein Stadium IV des Ovarialkarzinoms vor. Bei 4 dieser 11 Patientinnen war eine Operation aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich, bei 4 Patientinnen ergab

die Palpation ein inoperables Karzinom, dabei 1mal wegen einer tumorösen Blaseninfiltration; bei 2 Patientinnen (Stadium IV) wurde bei der Zystoskopie ein Blasenbefall histologisch gesichert (siehe Tabelle 3), bei 1 weiteren diese Diagnose ohne Biopsie gestellt. Bei 74 Patientinnen (28,4% von 261) bestand der Eingriff nur in einer Inspektionslaparotomie oder einer Laparoskopie, eine Entfernung des Tumors oder von Tumoranteilen war nicht möglich; bei 2 Fällen des Stadiums II war der Tumor in die umgebenden Organe eingewachsen; 56 Fälle wurden in das Stadium III, 16 in Stadium IV eingestuft. Unter kurativer Zielsetzung bzw. zur Tumorreduktion wurden also 176 Patientinnen (67,4% von 261) operiert.

Bei 25,2% (63) der 250 Patientinnen fand sich bei operativer Inspektion kein Hinweis auf eine mögliche Affektion der Harnwege durch den Tumor (Tabelle 16). Eine Beziehung in Form von einzelnen Metastasen, Auflagerungen oder Knötchen auf dem Blasenperitoneum oder einer Peritonealkarzinose im kleinen Becken bestand bei 21,2% (53) der 250 operierten Patientinnen. Bei 58,8% (147 von 250) lagen größere Tumoren (Faust- bis Mannskopfgröße) vor, bei denen allein aufgrund ihrer Ausdehnung Verdrängungserscheinungen an den Harnwegen anzunehmen sind. Da die maligne entarteten Kystome eine beträchtliche Größe erreichen können, läßt sich damit der Anteil von 32 Fällen des Stadiums I (60,4% der 53 Patientinnen) in dieser Gruppe erklären; in höheren Stadien fanden sich auch den Unterbauch anfüllende Tumormassen oder das kleine Becken ausmauernde Konglomerattumoren. Bei 22 dieser 147 Patientinnen (8,8% von 250) wurde ein engerer Kontakt zwischen Tumorgewebe und Blase oder Ureter im Operationsbericht beschrieben. Bei 2 Patientinnen des Stadiums II war einmal die Blase über den Tumor gezogen, einmal wäre eine vollständige Tumorentfernung ohne Ureterresektion nicht möglich gewesen. Im Stadium III war bei 14 Patientinnen und im Stadium IV bei 6 Patientinnen die Blase vom Tumor einbezogen oder mit ihm verwachsen, es befanden

sich Metastasen im Bereich der Blasenwand oder Tumormassen auf dem Blasendach bzw. in der Excavatio vesicouterina. Der Ureter war in 2 Fällen von Tumorgewebe umgeben. Auch bei der operativen Inspektion wurde wie bei den Voruntersuchungen der Verdacht auf einen Tumoreinbruch in die Blase oder den Ureter selten geäußert; schon präoperativ erkannte Fälle wurden allerdings nicht primär operiert (siehe oben). Nur bei 5 Patientinnen (2% von 250) wurde ein Blasenbefall registriert (Tabelle 17), in 2 Fällen kombiniert mit einer Ummauerung des Ureters. Dabei erfolgte eine Einstufung in Stadium IV nur 2mal, in 3 Fällen erscheint der Tumoreinbruch fraglich. Bei den durchgeführten Voruntersuchungen war lediglich bei 1 Patientin (68 J., Stadium IV) der Tumor sonographisch nicht von der Blase abgrenzbar, bei den übrigen Untersuchungen wurde der Verdacht auf eine Tumorinfiltration der Blase nicht geäußert.

3.4 Überblick über die urologischen Veränderungen bis zum Behandlungsbeginn

Bei Gesamtbetrachtung der einzelnen Krankengeschichten und ungeachtet der diagnostischen Mittel wurden bei 57,5% (150) der 261 Patientinnen vor Behandlungsbeginn urologische Veränderungen festgestellt oder vermutet (Tabelle 18). Der Anteil betrug im Stadium I 38% (20 von 53 Patientinnen), im Stadium II 42% (15 von 36 Patientinnen), im Stadium III 63% (82 von 130 Patientinnen) und im Stadium IV 79% (33 von 42 Patientinnen). Die häufigsten Veränderungen bestanden in Verdrängungserscheinungen, an der Blase mit 50% (75 von 150) und an den Ureteren mit 24,7% (37 von 150). In je 19,3% (29 von 150) war die Blauausscheidung bei der Chromozystoskopie gestört bzw. es lag eine Niereninsuffizienz oder eine Erhöhung der Retentionswerte vor. Eine Hydronephrose wurde bei 11 Patientinnen festgestellt, ein Aufstau in den ableitenden Harnwegen bei 20 Patientinnen. Der Operationsbericht enthielt bei 22 Patientinnen die Beschreibung einer engen Beziehung zwischen Tumor und Harn-

wegen. Der Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase wurde 14mal geäußert. Zystoskopisch fanden sich bei 25 Patientinnen Zeichen einer Zystitis, 22 Patientinnen wurden vor Behandlungsbeginn wegen einer Harnweginfektion antibiotisch behandelt. Nebenbefunde (z.B. Entwicklungsstörungen) wurden 41mal erhoben.

3.5 Harnwegaffektionen durch die Behandlung

3.5.1 Operationsbedingte Veränderungen der Harnwege

Die Blase wurde in 6 Fällen bei operativen Eingriffen eröffnet. 4 dieser Blasenläsionen entstanden bei den 250 durchgeführten Erstoperationen (1,6%), 2 bei späteren Eingriffen. Die Verletzung geschah 4mal beim Freipräparieren und Abschieben des Blasenperitoneums, 1mal beim Eröffnen des Abdomens und 1mal bei der Präparation des Spatium retropubicum bei gleichzeitig durchgeführter Blasensuspension. Bei 2 Patientinnen wurden Veränderungen in später angefertigten Ausscheidungsurogrammen (Motilitätsstörung, Blasenverziehung) als operationsbedingt angenommen.

3.5.2 "Endoxanzystitis"

85,8% (224) der 261 Patientinnen wurden mit Endoxan behandelt, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika (insbesondere 5-Fluoro-Uracil). In der Regel wurde das Endoxan bis zu insgesamt 3 g i.v. verabreicht, dann als Dauertherapie mit 100 mg/Tag per os. Die Zahl der mit Endoxan behandelten Ovarialkarzinompatientinnen ist leicht rückläufig. Sie betrug durchschnittlich 90% in den Jahren 1970 bis 1973, durchschnittlich 84% von 1974 bis 1976 und durchschnittlich 81% von 1977 bis 1979. Aufgrund des nur lokalen Tumorbefalls und damit der guten Operabilität wurden im Stadium I nur 66% der Patientinnen mit Endoxan behandelt. In den Stadien II bis IV waren es 91,7 bis 90,5% (Tabelle 19).

Die Ausscheidung urotoxischer Metabolite mit dem Harn bedingt bedeutsame Nebenwirkungen der Oxazaphosphorine, die sich in verschiedenen Schweregraden der sogenannten Endoxanzystitis von einer Mikro- über eine Makrohämaturie bis zu Schleimhautulzera und Blasentamponade äußern. Zur Vermeidung derartiger Komplikationen wurden spezielle "Uroprotektoren" (z.B. Mesnum = Uromitexan^{R}) nicht angewendet, die Patientinnen wurden lediglich angewiesen, viel zu trinken. Dennoch trat bei 10,7% (24) der 224 Patientinnen während der Behandlung mit Oxazaphosphorinen eine Makrohämaturie auf oder es wurde zystoskopisch die Diagnose "Endoxanzystitis" gestellt (Tabelle 20). In den letzten 3 Jahrgängen waren es lediglich 6,6% (4 von 61). Eine Unterteilung in verschiedene Schweregrade der Endoxanzystitiden, wie sie SPECHTER et al. (1965) vorgenommen haben, ist hier nicht erfolgt.

Schwere Blasenblutungen im Rahmen einer "Endoxanzystitis" traten bei 2 Patientinnen auf: Bei einer 47jährigen Patientin (Stadium III) waren zweimaliges Ausräumen einer Blasentamponade und mehrfache Bluttransfusionen erforderlich. Eine 42jährige Patientin (Stadium IV) klagte über dysurische Beschwerden und starke Blasenblutungen, die Blase sei "durch Blutklumpen verstopft" gewesen; die Zystoskopie ergab zahlreiche sichtbare Gefäße und Sugillationen, ganz leichte Epitheldefekte und geringe Entzündungszeichen, aber keine blutende Stelle; die Blutungsquelle könnte in höheren Abschnitten der Harnwege gelegen haben. Eine besondere Situation lag bei 5 Frauen vor: 1 Patientin wurde etwa 2 Jahre vor dem Auftreten der Hämaturie bestrahlt, bei 1 weiteren Patientin entwickelte sich aus einer leichten Endoxanzystitis unter Bestrahlung eine ausgeprägte Endoxan- und Strahlenzystitis. Bei 3 Patientinnen mit einer Hämaturie war 2 bis 7 Monate zuvor eine Telekobalt-Bestrahlung durchgeführt worden.

3.5.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie spielte in den untersuchten Krankengeschichten eine untergeordnete Rolle. 28 Patientinnen (10,7% von 261) wurden mit Radiumeinlagen behandelt bzw. perkutan bestrahlt, in der Regel mit Telekobalt. Bei 14 der 28 Patientinnen wurde die Strahlenbehandlung erst aufgrund eines Rezidivs durchgeführt. 26 der 28 Patientinnen erhielten zusätzlich Endoxan. Bei 4 Patientinnen trat innerhalb von 7 Monaten, bei 1 weiteren nach 2 Jahren eine Hämaturie auf. Alle 5 Patientinnen wurden auch mit Endoxan behandelt; bei 2 lautete die Diagnose "Endoxanzystitis", in 1 Fall "Endoxan- und Strahlenzystitis". Eine reine Strahlenzystitis trat bei 1 Patientin auf, 1mal wurde bei Bestehen mehrerer urologischer Vorerkrankungen auch eine Strahlenzystitis vermutet. In 1 weiteren Fall wurde 2 Jahre nach einer Strahlentherapie eine stumme Niere festgestellt, deren Genese jedoch nicht völlig geklärt werden konnte. Bei den übrigen 22 Patientinnen traten entweder keine Veränderungen an den Harnwegen auf, oder diese waren schon vor der Strahlentherapie vorhanden bzw. sicher durch andere Ursachen bedingt.

3.6 Tumorbedingte urologische Veränderungen und Komplikationen im Zeitraum der Nachsorge

Nach Behandlungsbeginn wurden die Harnwege bei 14,6% (38) der 261 Patientinnen durch das Karzinom beeinträchtigt, sei es durch weiteres Wachstum eines nicht oder nur unvollständig operablen Tumors, sei es durch Metastasierung oder das Auftreten eines Rezidivs (Tabelle 21). Der Zusammenhang einer urologischen Komplikation mit dem Tumorwachstum wurde bei späteren Operationen bzw. Untersuchungen festgestellt, oder er war durch den Verlauf der Krankheit wahrscheinlich. Die häufigste Komplikation bei 20 der 38 Patientinnen, also bei 7,7% der 261 Patientinnen, stellten Störungen des Harnabflusses in Form von Hydroureter, Hydronephrose, Ureter-

kompression, -verlagerung oder -ummauerung dar. Bei 15 Patientinnen waren die Nieren in ihrer Funktion gestört: in 7 Fällen war die Nierenfunktion eingeschränkt, in 8 Fällen fand sich eine funktionslose Niere. In 19 Fällen (7,3% von 261) wurde die Blase durch die enge Nachbarschaft zum Tumor imprimiert; in 3 Fällen fand sich bei späteren Laparotomien Tumorgewebe auf dem Blasenperitoneum. Der Verdacht auf eine Infiltration der Blasenwand oder einen Einbruch des Tumors ins Blasenlumen wurde während der Nachsorgezeit bei 7 Patientinnen geäußert, davon in 1 Fall bei Stadium II. In 1 Fall bestand ein bullöses Ödem. Bei je 1 Patientin zeigte sich eine tumorbedingte Verlagerung der Niere bzw. eine Impression des Nierenbeckens. Fistelbildungen waren sehr selten: nur bei 1 Patientin wurde eine Blasen-Scheiden-Fistel diagnostiziert.

Bei 18 der 38 Patientinnen wurden auch während der Nachsorgezeit Aussagen über Beeinträchtigungen der Harnwege durch das Tumorgeschehen gemacht, die aber schon bei Behandlungsbeginn festgestellt worden waren (Tabelle 22). Bei 13 der 18 Patientinnen verschlechterte sich der urologische Befund aufgrund der Tumorprogredienz, bei 9 von diesen bestand primär Inoperabilität. So nahmen vor allem Verdrängungserscheinungen an Harnblase (5 Patientinnen) und Ureteren (8 Patientinnen) in ihrem Ausmaß und ihren Auswirkungen zu. Bei 3 ebenfalls nicht operierten Patientinnen blieb der pathologische Befund konstant; in 2 Fällen besserte er sich. Bei 9 Patientinnen traten zusätzlich neue Veränderungen der Harnwege hinzu.

Bei Behandlungsbeginn noch unbekannte oder nicht vorhandene urologische Veränderungen wurden bei 20 der 38 Patientinnen nach 3 bis 108 Monaten, im Mittel nach einem Zeitraum von 19,5 Monaten festgestellt. Bei den 4 Patientinnen des Stadiums I betrug das komplikationsfreie Intervall 16 bis 23 und einmal 108 Monate, in den übrigen Stadien betrug dieser Zeitraum durchschnittlich 14,1 Monate. Die genannten Zeit-

abstände sind durch den Behandlungsbeginn und die Diagnose der ersten pathologischen Veränderung festgelegt (Tabelle 23). Bei 3 Patientinnen wurde als erste urologische Diagnose ein Befall der Blase festgestellt, dabei 1mal in Form einer Blasen-Scheiden-Fistel. Diese schwerwiegenden Komplikationen traten schon nach 3 bis 7 Monaten auf. Traten sonst urologische Komplikationen auf, so waren am häufigsten zunächst die Ureteren und damit der Harnabfluß betroffen. Dies war bei 11 der 20 Patientinnen nach 5 bis 108 Monaten, durchschnittlich 23 Monaten der Fall. Bei 2 von ihnen ist allerdings eine schon länger dauernde Aufstauung anzunehmen, da bei Diagnosestellung nach 5 bzw. 13 Monaten bereits eine stumme Niere vorlag. Bei 1 Patientin manifestierte sich nach 23 Monaten eine Hydronephrose, nachdem ein Jahr zuvor ein Ileum-Conduit angelegt worden war (Exenteration des kleinen Beckens 11 Monate nach Behandlungsbeginn). Bei 1 Patientin wurde nach 43 Monaten eine Hydronephrose festgestellt, nach weiteren 19 Monaten hatte sich eine stumme Niere entwickelt; zu diesem Zeitpunkt mußte wegen eines Rezidivs eine Ureterresektion mit Boari-Plastik durchgeführt werden. Bei 1 Patientin wurde nach 108 Monaten (9 Jahre) ein Aufstau einer Niere aufgrund eines Rezidivs festgestellt. Nach 11 bis 47, durchschnittlich 20,2 Monaten wurden Verdrängungserscheinungen an der Blase bei 6 Patientinnen als erstes Symptom einer urologischen Komplikation bemerkt.

3.7 Harnwegaffektionen nicht eindeutiger Ursache oder ohne direkten Zusammenhang mit dem Karzinom im Zeitraum der Nachsorge

Bei 7,7% (20) der 261 Patientinnen wurden Veränderungen an den Harnwegen festgestellt, die nicht unmittelbar oder eindeutig mit dem Karzinom oder dessen Behandlung in Zusammenhang gebracht werden können (Tabelle 24). Dies sind vor allem Störungen der Nierenfunktion (Niereninsuffizienz, Schrumpfnieren, Urämie, stumme Nieren), die bei 13 Patien-

tinnen diagnostiziert wurden; in 4 Fällen waren diese schon vor Behandlungsbeginn bekannt. Bei 8 Patientinnen bestand eine Hämaturie unklarer Genese, das heißt, zystoskopisch konnte keine Blutungsquelle nachgewiesen werden; 1 dieser Patientinnen litt gleichzeitig an einer Pyelonephritis, 1 Patientin wurde sowohl mit Endoxan behandelt als auch bestrahlt. Bei 5 Patientinnen wurde eine Pyelonephritis festgestellt, oder es bestanden Hinweise auf pyelonephritische Veränderungen im Urogramm oder Isotopennephrogramm; bei 3 von ihnen war das Nierenparenchym geschrumpft oder geschädigt. Bei 1 dieser 5 Patientinnen war bei Behandlungsbeginn eine Hydronephrose festgestellt worden, später wurde ein Ureterstein entfernt; in 4 Fällen war eine derartige urologische Erkrankung in der Anamnese oder schon vor Behandlungsbeginn bekannt. In 1 Fall wurde, ohne daß ein Urogramm durchgeführt worden war, der Verdacht auf eine Hydronephrose durch Ureterstenose geäußert.

3.8 Beim Tod festgestellte urologische Veränderungen

Im beobachteten Zeitraum (1970 bis Juni 1982) verstarben 72% (188) der 261 Patientinnen. In den weit fortgeschrittenen Stadien III und IV betrug der Anteil der Todesfälle 90,0% (117 von 130) und 97,6% (41 von 42), im Stadium II 47,2% (17 von 36); bei den frühzeitig diagnostizierten Fällen des Stadiums I waren 24,5% (13 von 53) der Patientinnen verstorben.

Bei 8 Patientinnen der Stadien III und IV wurden urologische Komplikationen als Todesursache angegeben (Tabelle 25). Dabei stand das Nierenversagen mit 5 Fällen an erster Stelle. 2 Patientinnen verstarben an einer Urämie, wobei in 1 Fall eine chronische Pyelonephritis mit Schrumpfniere schon vor Behandlungsbeginn bekannt war; bei der zweiten Patientin war die Urämie vermutlich die Folge einer tumorbedingten Obstruktion der ableitenden Harnwege. Bei 1 Patientin war das Karzinom in die Harnblase eingebrochen, präfinal

trat eine unstillbare Makrohämaturie auf. Urologische Veränderungen als Begleiterscheinungen wurden bei 11 Patientinnen beobachtet. In 5 Fällen bestand eine Niereninsuffizienz, in 3 trat ein Nierenversagen auf; in je 1 Fall wurde ein Tumorbefall der Blase, eine Blasenblutung unter Endoxantherapie und eine Ureterstenosierung diagnostiziert.

Die Zahl der Sektionsbefunde ist mit 22, also nur 11,7% der 188 Todesfälle, sehr gering (Tabelle 26). Bei 5 Sektionen wurde keine urologische Veränderung erwähnt. Von den 5 Fällen einer Hydronephrose waren 2 durch tumoröse Ureterstenosierung, 1 durch eine Uretermetastase bedingt. Nierenmetastasen wurden in 3 Fällen festgestellt, Zeichen des akuten Nierenversagens fanden sich 5mal. Bei 5 Frauen zeigte sich eine hämorrhagische Urozystitis, davon waren 3 mit Endoxan behandelt worden. In 6 Fällen wurden Befunde wie chronisch interstitielle Nephritis, diabetische Glomerulosklerose, Nierenzysten oder Blasenstein erhoben. Bei 9 der 17 Patientinnen mit pathologischen Harnwegbefunden bestanden schon vor dem Tod Hinweise auf urologische Komplikationen.

4. Diskussion

Beim Ovarialkarzinom treten Symptome häufig erst dann auf, wenn das Karzinom die Organgrenzen bereits überschritten hat; zudem handelt es sich um uncharakteristische Zeichen. Erst bei fortgeschrittenen Tumorleiden kann die Symptomatik auf die Erkrankung hinweisen. Die Früherfassung durch Palpation ist kaum möglich, andere zur Verfügung stehende Untersuchungsmethoden (Douglas-Lavage, Aszites-Punktion, Sonographie, Computertomographie, Laparoskopie) eignen sich entweder nicht zur Früherkennung oder sind nicht routinemäßig anwendbar. Da also nur eine (Probe-)Laparotomie Klarheit bringen kann, sind auch heute noch zwei Drittel der Fälle als Stadium III (49,8%) und IV (16,1%) einzustufen. Nur 20,3% der Erkrankungen befinden sich im Stadium I. Entsprechende Beobachtungen machten ARTNER und BECK (1970) und JANISCH (1975); sie fanden die Stadien III und IV mit einem Anteil von 55% bzw. 51%. Da die Prognose eines Karzinomleidens vor allem von der Ausdehnung des malignen Prozesses abhängt, liegt die Gesamtsterblichkeit im Beobachtungszeitraum von 1970 bis Juni 1982 bei 72%, wobei die in den Jahren 1970 bis 1979 erstmals behandelten Frauen mit Ovarialkarzinom zusammengefaßt wurden. Die Mortalität erreicht im Stadium III 90% und im Stadium IV 97,6%. Auch KRAFFT et al. (1981) registrierten für einen zehnjährigen Beobachtungszeitraum 70,8% Todesfälle (190 von 268 Patientinnen).

Aufgrund der benachbarten Lage sind Affektionen der Harnwege bei Ovarialtumoren häufig. Bestehende Vorerkrankungen der Harnwege können den Behandlungserfolg beeinträchtigen und die Komplikationsrate erhöhen. Urologische Komplikationen sind während der Karzinombehandlung bedeutsam sowie im weiteren Verlauf und hinsichtlich der Prognose der malignen Erkrankung. Die urologische Diagnostik stellt daher einen wesentlichen Bestandteil der prätherapeutischen Abklärung und auch der Nachsorgeuntersuchungen dar.

4.1 Urologische Symptome und Befunde vor Behandlungsbeginn

Beschwerden von seiten der Harnwege werden in der Literatur bei der Aufzählung von Symptomen des Ovarialkarzinoms oft nur in geringer Häufigkeit (1 bis 2%) angegeben (POMERANCE et al., 1966; SCHULTZE und WEISE, 1971). In der vorliegenden Untersuchung wurden Beschwerden wie Druck auf die Blase, Dysurie oder Pollakisurie immerhin von 11% der Patientinnen genannt. HEROLD (1969) (301 Fälle) fand in 16% "Druck auf Blase und Darm", KENT und MC KAY (1960) (349 Fälle) geben 16,9% Miktionsbeschwerden an. Andere Autoren erwähnen bei der Aufzählung der Symptome keine urologischen, obwohl z.B. CAROL und KUPFER (1965) den Adnexbefund bei der Aufnahme in 72% ein- oder beidseitig als mindestens kindskopfgroß beschrieben haben. Da die urologischen Symptome sehr uncharakteristisch und für die Patientin oft wenig störend sind, überrascht es nicht, daß sie nur selten zum Anlaß für eine frühere ärztliche Konsultation werden und dadurch die Karzinomerkrankung früher entdeckt werden könnte. Von den 261 in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientinnen wurden 2 (0,8%) wegen Harnsperre bzw. akuten Nierenversagens stationär aufgenommen; in einem Fall führte die urologische Störung zur Diagnose des Ovarialkarzinoms, im anderen Fall wurde erst bei der Sektion ein Ovarialkarzinom festgestellt. Auch STRACHAN (1973) berichtet über 2 Fälle einer akuten Harnverhaltung durch Dermoidzysten. DAVIDSON und MATHESON (1964) weisen auf die Häufigkeit von Miktionsbeschwerden bei Patientinnen mit Ovarialzysten, die wegen akuter Erkrankung aufgenommen wurden, hin.

Der gynäkologischen Untersuchung sind nicht nur in der Früherkennung des Ovarialkarzinoms Grenzen gesetzt, sondern auch in der Beurteilung der Ausdehnung auf benachbarte Organe: Harnwegaffektionen durch das Ovarialkarzinom sind palpatorisch nur schwer zu erfassen. Mittels Palpation wurde bei 5 der 261 Patientinnen eine tumorös bedingte Beeinträchtigung von Blase oder Urethra in Form einer Infiltra-

tion, Verwachsung oder Resistenz im Bereich der Blasenwand, einer Kompression der Blase oder Verdrängung der Urethra vermutet. Außerdem stimmt die Interpretation der Tastbefunde nicht sehr gut mit den Befunden anderer Untersuchungen der Harnwege überein. KINDERMANN (1967) befürwortet auch bei ausgedehnten Krankheitsprozessen die Anfertigung eines Ausscheidungsurogramms generell vor jeder Operation im kleinen Becken, da "gynäkologischer Tastbefund, Anamnese und Beschwerden der einzelnen Patientin keineswegs immer einen Hinweis für das Bestehen von Harnwegkomplikationen geben".

Eine Zystoskopie wurde bei 46% der Patientinnen durchgeführt. Sie war häufiger bei den Patientinnen, bei denen die Erkrankung als schwerer eingestuft wurde, entsprechend dem steigenden Risiko eines direkten Organbefalls mit dem Fortschreiten des Karzinoms. So lag von den 120 Patientinnen, die zystoskopisch untersucht wurden, bei 54,2% ein Ovarialkarzinom Stadium III und bei 21,7% Stadium IV vor, bei jeweils etwa 12% die Stadien I und II. Von den 69 Patientinnen, bei denen vor dem ersten operativen Eingriff eine Zystoskopie durchgeführt wurde, zeigte sich im Stadium I bei 3 von 7, im Stadium II bei 4 von 7, im Stadium III bei 21 von 36 (58%) und im Stadium IV bei 14 von 19 (74%) eine Beeinflussung (in der Regel Verdrängung) der Blase durch das Tumorgeschehen. Insgesamt lagen somit bei 61% der präoperativ zystoskopierten Patientinnen tumorbedingte Befunde (Verdrängung, Verdacht auf Tumoreinbruch) an der Blase vor. War die Zystoskopie noch nach dem ersten operativen Eingriff nachgeholt worden, fanden sich solche tumorbedingten Befunde bei 27% der 51 Patientinnen, im Stadium I bei keiner von 7, im Stadium II bei 1 von 8, im Stadium III bei 9 von 29 und im Stadium IV bei 4 von 7; der kleinere Anteil erklärt sich dadurch, daß raumfordernde Tumoren bei einem Teil der Patientinnen entfernt worden waren. Im vorliegenden Krankengut kommt ein Tumoreinbruch in die Blase selten vor, zystoskopisch bestand ein entsprechender Verdacht nur

in 8 Fällen. Der Blasenbiopsie kam daher nur eine geringe Bedeutung zu, die Indikation dafür wurde nur in 4 Einzelfällen gestellt. Bei 2 Patientinnen wurde histologisch ein Tumorbefall der Blase nachgewiesen, bei 1 Patientin ergab die Histologie keine Malignität, während zytologisch Malignomzellen nachweisbar waren. Die zytologische Untersuchung läßt sich unter diesem Aspekt daher nicht beurteilen. Bei den restlichen 4 Patientinnen war der zystoskopische Verdacht kein Anlaß für eine Biopsie.

Die Blauprobe läßt nur eine grobe Orientierung über Nierenfunktion und Abflußverhältnisse zu. Bei einer Störung der Blauausscheidung, wie sie in 29% der präoperativ und in 17,6% der postoperativ durchgeführten Chromozystoskopien ein- oder beidseitig gefunden wurde, ist kaum ein Rückschluß auf die Ursache möglich: sie kann sowohl in der Karzinomerkrankung als auch in anderen Faktoren begründet sein.

Bei etwa 20% der 120 zystoskopischen Untersuchungen wurden Zeichen einer Zystitis beschrieben. Dabei ist aber zu beachten, daß Zystitiden nicht nur bei gynäkologischen Karzinomen vermehrt vorkommen, sondern allgemein bei Frauen in höherem Lebensalter gehäuft sind, zum Beispiel aufgrund eines gleichzeitig bestehenden Descensus genitalis.

Ein Ausscheidungsurogramm wurde bei 52,5% der Patientinnen angefertigt. Auch hierbei wurden Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Erkrankung (Stadien III und IV) etwas häufiger untersucht (76% der Urogramme). In über 60% der 98 vor dem ersten operativen Eingriff angefertigten i.v.-Urogramme wurde eine Beeinträchtigung von Blase und Ureteren durch den Tumor festgestellt. Der hohe Anteil von Verdrängungserscheinungen (9mal der Blase, 7mal der Ureteren) im Stadium I (18 Untersuchungen) läßt sich durch große maligne entartete Kystome erklären. Verdrängungserscheinungen am Ureter sind in den Stadien I und II mit 7 von 18 und 3 von

5 fast gleich häufig wie in den fortgeschrittenen Stadien: im Stadium III 18 von 53 (34%), im Stadium IV 10 von 22 (45%). Hydronephrosen und geringergradige Abflußbehinderungen werden mit fortgeschrittenen Stadien etwas häufiger. Die Urogrammbefunde nach dem ersten operativen Eingriff erbrachten wie zu erwarten deutlich weniger Verdrängungserscheinungen und Abflußbehinderungen. Eine Hydronephrose ist definitionsgemäß ein irreversibler Zustand; der unterschiedliche Anteil von 10,2% der präoperativ und 2,6% der postoperativ angefertigten Urogramme mag unter anderem auf den uneinheitlichen Gebrauch des Begriffs zurückzuführen sein. Entzündliche Veränderungen wurden bei den 137 Urogrammbefunden in etwa 10% beschrieben.

In der vorliegenden Untersuchung waren nur 38% der während des ersten stationären Aufenthalts angefertigten Ausscheidungsurogramme völlig unauffällig; auch KINDERMANN (1967) fand nur bei 8 von 28 Fällen maligner Ovarialtumoren Ausscheidungsurogramme ohne pathologischen Befund.

Die Häufigkeit anlagebedingter Anomalien von Nieren und ableitenden Harnwegen, die vor gynäkologischen Operationen erfaßt werden sollten, wird mit 2 bis 9% angegeben. Ein Anteil von 5,1% Entwicklungsstörungen (7 von 137 Ausscheidungsurogrammen) stimmt mit den Zahlen anderer Autoren überein (KINDERMANN, 1967; RODEN et al., 1961).

Das Urogramm liefert durch die Darstellung des Ureterverlaufs umfassendere Hinweise auf den zu erwartenden Operationssitus als die endoskopische Untersuchung. Daher wurden bei der Abklärung des Tumorgeschehens präoperativ bereits 71,5% der Urogramme und nur 57,5% der Zystoskopien durchgeführt; die Zystoskopie wird auch zur Stadieneinteilung gynäkologischer Karzinome herangezogen.

Zystoskopie- und Urogrammbefunde lassen sich nur bezüglich der Blase vergleichen, wenn man die Blauprobe wegen deren

Ungenauigkeit und der kleinen Zahl an Befunden außer acht läßt. In den 82 Fällen, in denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden, zeigte sich übereinstimmend in 40,2% (33mal) eine bezüglich tumorbedingter Veränderungen unauffällige Blase. Darüber hinaus wurden zystoskopisch 17mal Verdrängungserscheinungen beobachtet, 3mal wurde der Verdacht auf Tumoreinbruch geäußert. Im Urogramm wurden nur in 8 weiteren Fällen Verdrängungserscheinungen an der Blase beschrieben. Solche durch den Tumor verursachten Veränderungen zeigten sich übereinstimmend bei 18 Patientinnen, bei 3 stimmte die Beurteilung einer Veränderung nicht überein. Zusätzlich ergaben sich in 28% (23) der 82 Urogramme Ureteraffektionen. Da eine Referenzmethode für beide Untersuchungen fehlt, ist eine Beurteilung erschwert. Bei der Operation, die unter Umständen eine Objektivierung ermöglichen könnte, wurde auf diese Befunde nicht speziell geachtet.

Andere diagnostische Verfahren, z.B. Isotopendiagnostik, wurden in der Regel nur dann eingesetzt, wenn schon eine spezielle (urologische) Fragestellung vorlag, oder die Harnwege wurden lediglich mit erwähnt, wenn aus anderer Indikation (Tumordiagnostik, Metastasensuche) zusätzliche Untersuchungen (Sonographie, Computertomographie) durchgeführt wurden. Nur bei 1 Patientin, bei der eine chronische Abflußstörung festgestellt wurde, lieferte das Isotopennephrogramm damit eine zusätzliche Information.

Die Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen im Serum erfolgt routinemäßig. Bei 9,6% der Patientinnen (25 von 261) lag eine Erhöhung von Harnstoff und/oder Kreatinin im Serum vor. Auf einen Zusammenhang mit dem Karzinom kann allein aus erhöhten Retentionswerten nicht geschlossen werden, höchstens wenn auch noch andere Untersuchungen entsprechende Hinweise geben.

Im vorliegenden Krankengut bestand bei 11,2% von 197 Patientinnen eine Harnweginfektion, die schon vor Behandlungs-

beginn antibiotisch behandelt werden mußte. Zwar sind Harnweginfektionen gerade bei (älteren) Frauen auch ohne Karzinomerkrankung nicht selten, auffällig ist aber eine Zunahme mit dem Stadium des Ovarialkarzinoms von 2,8% im Stadium I auf 23,5% im Stadium IV. Nach KREMLING und GOECKE (1966) "verschlechtert sich mit Fortschreiten des Karzinoms meist auch die Entzündung der Nieren und der ableitenden Harnwege". Sie fanden durch Analyse urologischer Befunde während stationärer Behandlung bei 28,6% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom (41 von 143) eine Harnweginfektion. 8 der 22 Patientinnen, die nach der vorliegenden Untersuchung eine behandlungsbedürftige akute Harnweginfektion hatten, wurden präoperativ zystoskopiert, bei 5 von ihnen bestanden auch endoskopisch Zeichen einer Zystitis. Bei 1 Patientin stellten sich im Ausscheidungsurogramm rechts eine Schrumpfniere und links chronisch entzündliche Veränderungen dar.

Bei den Voruntersuchungen wurde eine große Anzahl von Beeinträchtigungen der Harnwege durch den Tumor, insbesondere in Form von Verdrängungserscheinungen, festgestellt. Dies verdeutlichen die Befunde der Laparoskopien/Laparotomien, die bei 250 der 261 Patientinnen durchgeführt wurden, wobei den Operationsberichten nicht immer eine exakte Beschreibung der Harnwegaffektionen durch den Tumor zu entnehmen ist. Bei 58,8% (147) dieser Eingriffe stellten sich Tumoren von über Faustgröße oder große Tumormassen heraus, so daß Veränderungen wie Verdrängung, Kompression, Stenosierung von Nachbarorganen denkbar oder wahrscheinlich waren. Tumoren dieser Größenordnung fanden sich im Stadium I in 60,4%, im Stadium II in 69,4%, im Stadium III in 54,0% und im Stadium IV in 62,2%. Es fällt auf, daß solche Tumorgrößen im Stadium I etwa gleich häufig sind wie im Stadium IV, was auch mit den Befunden der Ausscheidungsurogramme übereinstimmt. Bei 22 dieser 147 Eingriffe (8,8% von 250) wurde konkret ein Einbeziehen von Blase oder Ureter in das Tumorgeschehen im Operationsbericht beschrieben. Bei 2 dieser 22

Frauen und 3 weiteren Patientinnen wurde der Verdacht auf einen Tumoreinbruch in die Blase geäußert, wobei der intraoperativ festgestellte Blasenbefall bei diesen 5 Patientinnen präoperativ nicht erkannt worden war bzw. die Voruntersuchungen waren unvollständig durchgeführt worden. Andererseits war von den 11 (261 - 250) primär nicht laparotomierten Patientinnen bei 4 ein Tumorbefall der Blase festgestellt oder stark vermutet worden: in 1 Fall wurde der karzinomatöse Blasenbefall zystoskopisch erkannt und histologisch gesichert, in 1 Fall bestand der Verdacht auf Tumorinfiltration der Blase sowohl zystoskopisch als auch im Urogramm, die Histologie ergab allerdings keine Malignität, in 1 Fall wurde bei der Zystoskopie eine Karzinominfiltration am Blasenboden beschrieben jedoch keine Biopsie entnommen, und bei 1 Patientin wurde der Verdacht auf Tumoreinbruch aufgrund der Palpation geäußert, ohne daß ein Zystoskopiebefund vorlag; im Urogramm wurde eine Hydronephrose vermutet. Bei 2 weiteren der 11 Patientinnen lag ein tumorbedingter Aufstau im Ureter bzw. eine Hydronephrose vor; 1 Patientin verstarb im akuten Nierenversagen bei beidseitiger Hydronephrose durch einen Konglomerattumor im kleinen Becken.

Bei 53 Patientinnen von 250 (21,2%) wurde intraoperativ ein Befall des Blasenperitoneums registriert: dies weist auf die Tendenz der Ovarialkarzinome hin, sich zunächst nur entlang der Serosa (intraperitoneal) auszubreiten.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zusammengefaßt, besteht nach dieser Auswertung bei über 50% der Patientinnen eine Affektion der Harnwege, entweder tumorbedingt oder begleitend: im Stadium I in 38% (20 von 53), im Stadium II in 42% (15 von 36), im Stadium III in 63% (82 von 130) und im Stadium IV in fast 80% (33 von 42). Daher sollte vor Behandlungsbeginn bei allen Ovarialkarzinompatientinnen der Zustand der Harnwege abgeklärt werden, auch um möglicherweise im weiteren Verlauf auftretende urologische Komplika-

tionen besser beurteilen zu können. KÄSER (1972) weist in diesem Zusammenhang auch auf die mögliche juristische Bedeutung einer voroperativen urologischen Untersuchung hin, wenn später eine Schädigung der Harnwege festgestellt wird.

4.2 Urologische Komplikationen bei der Behandlung

Im untersuchten Krankengut waren operationsbedingte Läsionen der Harnwege selten. Bei primären und späteren operativen Eingriffen wurde die Blase in 6 Fällen verletzt, die Läsion wurde sofort mit Naht versorgt. Diese geringe Zahl ist einmal darauf zurückzuführen, daß Patientinnen, bei denen schon präoperativ zum Beispiel ein Blasenbefall festgestellt wurde, zunächst nicht operiert wurden, zum anderen wird in Fällen mit ausgedehntem Tumorwachstum, bei denen zum Beispiel ein Freipräparieren des Ureters kaum möglich erscheint, nur palliativ operiert oder der Eingriff als Inspektionslaparotomie beendet. Als operationsbedingt angenommen wurden 1 später festgestellte Motilitätsstörung des Ureters sowie 1 Blasenverziehung. Auch OSTERHAGE (1977) führt einen konstanten Prozentsatz urologischer Komplikationen nach gynäkologischen Operationen nicht auf die radikale Tumorchirurgie zurück, vielmehr sei die Komplikationsrate von 0,5-14% abhängig von der "jeweiligen Operationsfrequenz".

85,8% der Patientinnen erhielten Endoxan. Die leichte Rückläufigkeit der mit Endoxan behandelten Patientinnen von durchschnittlich 90% 1970 bis 1973 auf 81% 1977 bis 1979 beruht auf der zunehmenden Anwendung verschiedener Polychemotherapie-Schemata. Aufgrund des nur lokalen Tumorbefalls und damit der guten Operabilität wurden im Stadium I mit 66% weniger Patientinnen mit Endoxan behandelt als in den höheren Stadien (etwa 90%). "In Fällen, bei denen auch nur der geringste Verdacht auf Streuung oder Karzinomkontakt mit der intraperitonealen Umgebung besteht, wird ...

eine Langzeitapplikation von Zytostatika empfohlen." (SCHMIDT-MATTHIESEN, 1982)

Im hier untersuchten Krankengut muß bei 10,7% von 224 mit Endoxan behandelten Patientinnen eine Harnwegkomplikation im Sinne einer "Endoxanzystitis" angenommen werden aufgrund einer Makrohämaturie und/oder des zystoskopischen Befunds. Zumindest leichtere Fälle und Mikrohämaturien wurden unter Umständen nicht miterfaßt, da unter anderem wegen der Mitbetreuung durch den Hausarzt oder niedergelassenen Gynäkologen während der Nachsorgezeit leichtere Miktionsbeschwerden oder Veränderungen im Urinstatus nicht bekannt wurden; Zystoskopien wurden nicht regelmäßig, sondern nur gezielt durchgeführt. Die Prophylaxe besteht in reichlicher Flüssigkeitszufuhr; bei einem Abfall der Leukozytenzahl oder auftretenden Komplikationen wird die Dosis reduziert bzw. das Endoxan abgesetzt. Von den mit Endoxan behandelten Patientinnen trat bei den Jahrgängen 1977 bis 1979 nur in 6,6% eine "Endoxanzystitis" auf, während es 1974 bis 1976 13,1% und 1970 bis 1973 11,8% waren. Bei 2 Patientinnen kam es zu einer schwereren Blasenblutung und Blasentamponade; beide starben, wenn auch nicht direkt an dieser Komplikation, so doch kurz nach deren Auftreten.

Eine Reduktion dieser Endoxan-Komplikation kann erreicht werden durch Beachtung der prophylaktischen Möglichkeiten und zusätzlicher Risiken, zum Beispiel einer Vorschädigung der Blase infolge Bestrahlung. Im untersuchten Krankengut wurden 28 Patientinnen perkutan bestrahlt oder mit Radiumeinlagen behandelt; es fällt auf, daß bei 5 von 26 Patientinnen (19%), die sowohl Bestrahlungen als auch Endoxan erhielten, eine "Endoxanzystitis" oder eine Hämaturie auftrat: das Risiko einer Harnwegkomplikation ist bei Anwendung beider Behandlungsmethoden erhöht.

Im Lehrbuch von FÜLGRAFF und PALM (1979) wird für die hämorrhagischen Zystitiden eine Frequenz von 10% der Behan-

delten angegeben. VAHLENSIECK et al. (1974) fanden unter gesteigerter Diurese und Reducdyn-Instillationen in die Blase 10,1% hämorrhagische Harnwegkomplikationen bei Endoxan-Stoßtherapie, ohne Prophylaxe 42%. Zu höheren Zahlen als die der vorliegenden Untersuchung kamen auch PFLEIDERER (1973) mit 39% und SPECHTER et al. (1965) mit 22,7% Zystitiden; deren Untersuchungen stammen aber aus einem früheren Beobachtungszeitraum, außerdem berücksichtigten sie nur Ovarialkarzinome Stadium III bzw. verschiedene gynäkologische Karzinome, und ihr Krankengut enthielt einen hohen Anteil bestrahlter Patientinnen.

4.3 Urologische Komplikationen während der Nachsorgezeit

Vor Behandlungsbeginn wurde bei 150 Patientinnen (57,5% von 261) eine Veränderung oder Gefährdung der Harnwege durch den Tumor oder eine Begleiterkrankung festgestellt. Diese Harnwegveränderungen waren offensichtlich großenteils entweder begleitende Nebenerscheinungen und nicht von weitreichender Bedeutung, oder sie konnten durch die Behandlung des Ovarialkarzinoms rechtzeitig behoben werden, und die Patientinnen waren in der Nachsorgezeit nicht mehr durch urologische Veränderungen aufgefallen.

Während der Behandlungs- und Nachsorgezeit wurden bei 15% (38) der Patientinnen Veränderungen an den Harnwegen durch das Tumorgeschehen beschrieben, sei es, daß bei späteren operativen Eingriffen eine Tumorprogredienz oder ein Rezidiv mit Beeinträchtigung der Harnwege festgestellt wurde, sei es, daß ein solcher Verlauf klinisch aufgrund der gynäkologischen Palpation und anderer Untersuchungen angenommen werden mußte, sei es, daß bei Betrachtung der gesamten Krankengeschichte ein Zusammenhang der Harnwegveränderung mit dem Tumorgeschehen am wahrscheinlichsten erschien. Die Häufigkeit solcher Veränderungen nahm in den höheren Stadien zu. Das Hauptproblem stellten Abflußstörungen (20 Fälle, 7,7% aller Patientinnen) und ihre Folgen,

besonders Nierenparenchymschädigung mit nachfolgender Insuffizienz, dar. Verdrängungserscheinungen an der Blase wurden bei 19 Patientinnen beschrieben. Die Entleerungsstörungen und Verdrängungserscheinungen waren sowohl bei den von Anfang an bestehenden Harnwegkomplikationen als auch bei den später festgestellten die häufigsten. Bei 7 Patientinnen bestimmte eine tumoröse Blasenwandinfiltration die urologische Problematik.

Von diesen 38 Patientinnen war bei 18 eine Beeinträchtigung der Harnwege schon vor Behandlungsbeginn bekannt, bei 20 wurde sie erst im späteren Verlauf bekannt.

Bei den 18 Patientinnen, bei denen von Anfang an derartige Komplikationen bekannt waren, bestand von vorneherein eine ungünstige Situation bezüglich des Ovarialkarzinoms: zwei Drittel dieser Patientinnen konnten nicht primär operiert werden, und bis auf eine Ausnahme lagen fortgeschrittene Stadien (III und IV) vor. Bei 13 der 18 Patientinnen verschlechterte sich der urologische Befund, bei 9 der Patientinnen traten später noch zusätzliche urologische Veränderungen auf.

In der Gruppe von 20 Patientinnen, bei denen zunächst keine Harnwegveränderungen festgestellt wurden, sondern solche erst nach der Primärbehandlung diagnostiziert wurden, war dagegen nur 3mal zuerst lediglich eine Inspektionslaparotomie/Laparoskopie vorgenommen worden; bei 4 Patientinnen war die Erkrankung als Stadium I und bei 4 als Stadium II eingestuft worden. Bei diesen 4 Patientinnen des Stadiums I trat die erste urologische Komplikation erst nach 16 bis 108 Monaten auf. In den übrigen Stadien ergaben sich nur in 2 Fällen noch in diesem Zeitraum der Nachsorge vorher unbekannte Veränderungen an den Harnwegen; alle übrigen wurden spätestens nach 15 Monaten diagnostiziert. Bei 3 Patientinnen wurde als erste urologische Affektion ein tumoröser Blasenbefall festgestellt; zu dieser schweren Komplikation

kam es in allen 3 Fällen schon nach wenigen Monaten. Insgesamt wurde die erste urologische Komplikation in über der Hälfte der Fälle (11 von 20) innerhalb des ersten Jahres aufgedeckt, bei 17 von 20 (85%) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlungsbeginn; nur in den restlichen 3 Einzelfällen noch nach diesem Zeitraum und dann wesentlich später. Nach PFLEIDERER und KIYAN (1967) entscheidet sich das Schicksal von Ovarialkarzinompatientinnen in den ersten zwei Jahren; POMERANCE et al. (1966) fanden die meisten Todesfälle innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung.

Zwar treten Harnwegschädigungen bei gynäkologischen Karzinomen und ihrer Behandlung, speziell in Form der "Endoxanzystitis", gehäuft auf, doch können natürlich nicht alle auftretenden Veränderungen direkt mit der Karzinomerkrankung in Zusammenhang gebracht werden, z.B. Störungen der Nierenfunktion, Pyelonephritiden, die schon vor Behandlungsbeginn bekannt waren; manchmal läßt sich keine oder keine eindeutige Ursache feststellen, z.B. Hämaturie; es kann sich um ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer Krankheiten handeln, z.B. Steinerkrankung, oder es muß ein vielseitiges Geschehen angenommen werden. Solche urologischen Störungen nicht eindeutiger Ursache wurden bei 20 Patientinnen (7,7% von 261) beschrieben.

Aufgrund der klinischen Beurteilung waren 4,3% der Todesfälle (8 von 188) durch eine urologische Komplikation verursacht (Urämie, Nierenversagen, Hämaturie durch karzinomatösen Blasenbefall); es lagen ausschließlich fortgeschrittene Stadien vor. KRAFFT et al. (1981) geben eine ähnliche Zahl an: Sie fanden bei 5,3% von 190 Ovarialkarzinompatientinnen Harnstauung und Nierenversagen als Todesursache, dabei häufiger bei Rezidiven als bei Tumorprogredienz. Bei weiteren 11 Patientinnen (5,9% von 188) waren urologische Komplikationen zwar nicht die alleinige Todesursache, spielten aber zumindest eine Rolle; bei der Angabe der

Todesursachen wurden Veränderungen wie Niereninsuffizienz, tumoröser Blasenbefall, Blasenblutung unter Endoxanbehandlung, Ureterstenosierung genannt. Allerdings befanden sich die meisten Patientinnen zum Zeitpunkt ihres Todes in ihrem Heimatort; genaue Angaben über die Todesursachen liegen daher häufig nicht vor. Aus diesem Grund und weil die Angehörigen oft eine Sektion ablehnen, liegen nur 22 Sektionsberichte vor. Auffällig ist, daß nur bei 5 von 22 Sektionen keinerlei Veränderungen an den Harnwegen erwähnt wurden. Bei den übrigen 17 wurden Nieren- oder Uretermetastasen, Hydronephrosen, Ureterstenosen, hämorrhagische Zystitiden oder Zeichen des akuten Nierenversagens beschrieben oder sonstige Veränderungen an Nieren und Harnwegen festgestellt. Bei 9 dieser 17 Patientinnen war eine solche urologische Affektion schon vorher bekannt oder wurde angenommen, so daß sie in jedem zweiten Fall erst durch die Sektion aufgedeckt wurde.

Zusammengefaßt ergaben sich bei 21,8% (57) der 261 Patientinnen durch die Behandlung des Ovarialkarzinoms und im Zeitraum der Nachsorge neue Harnwegaffektionen. Bei weiteren 24 Patientinnen (9,2% von 261) waren schon vorbestehende Harnwegschädigungen auch nach Behandlungsbeginn noch von Bedeutung.

Befunde an den Harnwegen liegen zum Zeitpunkt der Diagnose eines Ovarialkarzinoms bei etwa der Hälfte der Patientinnen vor; sie werden zwar durch die Karzinombehandlung in vielen Fällen zumindest vorübergehend gebessert, aber in der Nachsorgezeit ist mit Harnwegveränderungen unterschiedlicher Ursache zu rechnen, insgesamt in 21,8% + 9,2% = 31%. Dennoch scheinen urologische Komplikationen beim Ovarialkarzinom seltener als beim Kollumkarzinom und seiner Therapie bestimmend für den Krankheitsverlauf und die Prognose zu sein.

5. Zusammenfassung

Um der Frage nachzugehen, wie häufig beim Ovarialkarzinom urologische Komplikationen auftreten, wurden die Krankengeschichten von 261 Patientinnen, die von 1970 bis 1979 an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen wegen eines Ovarialkarzinoms behandelt wurden, ausgewertet.

Vor Behandlungsbeginn gaben 11% der Patientinnen Symptome wie Druck auf die Blase, Pollakisurie, Dysurie oder Hämaturie an. 11,2% der Patientinnen mußten vor Beginn der Karzinombehandlung wegen einer Harnweginfektion antibiotisch behandelt werden; zystoskopisch bestanden in 21,7% Zeichen einer Zystitis; urographisch feststellbare Zeichen einer Entzündung fanden sich in 10,2%. Eine Hydronephrose wurde im Urogramm in 10,2%, ein Aufstau in den ableitenden Harnwegen in 18,4% beschrieben. Bei etwa 10% der Patientinnen war der Harnstoff- und/oder Kreatininspiegel im Serum erhöht. Sofern anläßlich der gynäkologischen Palpation ein Befund an den Harnwegen angeführt wurde (bei 5 Patientinnen), deutet der Vergleich mit den anderen Untersuchungen darauf hin, daß die Palpation nur selten eine weitere Aussage über eine Affektion der Harnwege durch den Tumor erlaubt.

Bei den urologischen Voruntersuchungen wurden als häufigste tumorbedingte Veränderungen Verdrängungserscheinungen beobachtet: an der Blase in 53,6% der 69 vor dem ersten operativen Eingriff durchgeführten Zystoskopien und in 42,9% der 98 präoperativen Ausscheidungsurogramme, an den Ureteren in 38,8%. Es wurden vor oder nach dem ersten operativen Eingriff 120 Zystoskopien und 137 Ausscheidungsurogramme durchgeführt; dabei wurde 7mal aufgrund der Zystoskopie allein, 1mal aufgrund des Urogramms allein und 1mal aufgrund beider Untersuchungen der Verdacht auf einen Tumoreinbruch in die Blase geäußert. Histologisch wurde 2mal ein tumoröser Blasenbefall gesichert. Bei weiteren 5 Patientinnen wurde an-

läßlich der operativen Ersteingriffe, insgesamt 250, eine tumoröse Infiltration der Blasenwand angenommen.

Von 82 Patientinnen, bei denen sowohl eine Zystoskopie als auch ein Urogramm durchgeführt wurde, waren die Befunde an der Blase in 62% (bei 51 Frauen) übereinstimmend, davon 33mal unauffällig. Darüber hinaus wurden bei 17 Frauen Verdrängungszeichen, bei 3 auf Tumoreinbruch verdächtige Zeichen nur zystoskopisch festgestellt; nur im Urogramm wurden Verdrängungserscheinungen bei 8 Patientinnen beschrieben. Dieses deckte zusätzlich in 23 Fällen eine Ureteraffektion auf.

Bei 250 operativen Eingriffen lag in 58,8% eine Raumforderung durch über faustgroße Tumoren oder Tumormassen vor, in 21,2% wurde ein Befall des Blasenperitoneums und in 8,8% eine enge Beziehung zwischen Tumor und Harnwegen beschrieben.

Faßt man alle vorliegenden Befunde zusammen, so waren vor Behandlungsbeginn bei 57,5% (150) der 261 Patientinnen die Harnwege durch den Tumor oder durch Begleiterkrankungen verändert oder gefährdet. Es sollten also bei allen Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom die Zystoskopie und das Ausscheidungsurogramm durchgeführt werden. Die Wertigkeit weiterer Methoden wie Sonographie, Computertomographie oder der Isotopendiagnostik konnte aufgrund des vorliegenden Materials nicht untersucht werden.

An behandlungsbedingten Harnwegkomplikationen sind in 1,6% (4) der 250 Erstoperationen Blasenverletzungen zu nennen, in 2 Fällen bei späteren operativen Eingriffen. Bei 10,7% von 224 Patientinnen kam es während einer Endoxanbehandlung zu einer Makrohämaturie bzw. "Endoxanzystitis", von 26 Patientinnen, die sowohl mit Endoxan als auch mit Bestrahlungen behandelt wurden sogar bei 5 (19%). Eine allein strahlenbedingte Zystitis trat bei 1 Patientin auf.

Während der Nachsorgezeit wurden bei 15% (38) der Patientinnen Harnwegveränderung , am häufigsten Entleerungsstörungen und Impressionen der Blase, beschrieben, die als tumorbedingt angenommen werden mußten. Dabei war bei 18 der 38 Patientinnen eine Harnwegaffektion schon vor Behandlungsbeginn bekannt: in der Regel verschlechterte sich der Harnwegbefund im weiteren Verlauf; es lagen hier bei 17 Frauen fortgeschrittene Tumorstadien (III und IV) vor, bei 12 bestand zunächst Inoperabilität. Von den übrigen 20 Patientinnen, bei denen erst später eine Harnwegaffektion bekannt wurde, lagen bei 8 die Tumorstadien I und II vor, nur bei 3 konnte der Tumor zunächst nicht operiert werden; die erste urologische Veränderung wurde bei 17 (85%) dieser 20 Patientinnen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlungsbeginn festgestellt.

In 21 Fällen der 261 Patientinnen ergaben sich während der Nachsorgezeit Harnwegschädigungen und urologische Symptome wie Niereninsuffizienz, Hämaturie, deren Ursache nicht eindeutig feststellbar war.

Bei insgesamt 21,8% (57) der 261 Patientinnen wurden während der Behandlungs- und Nachsorgezeit neue Harnwegveränderungen bekannt; bei 9,2% (24) der Patientinnen setzten sich schon vor Behandlungsbeginn bekannte Harnwegveränderungen und ihre Folgen fort. Insgesamt spielten also nach Behandlungsbeginn bei 31% der Patientinnen urologische Probleme eine Rolle.

72% der Patientinnen (188 von 261) verstarben während der Beobachtungszeit (bis Juni 1982). Eine urologische Komplikation wurde aufgrund der klinischen Beurteilung bei 4,3% als Todesursache angegeben, in 5,9% als einer von mehreren Faktoren, die zum Tod führten. Von den 22 vorliegenden Sektionsberichten wurden in 17 Fällen Veränderungen an Nieren und Harnwegen beschrieben, die entweder mit der Tumorerkrankung in Zusammenhang standen oder begleitend vorlagen.

6. Tabellen

Tabelle 1: Stadienverteilung der Ovarialkarzinome (FIGO)

Stadium	n	%
I	53	20,3
II	36	13,8
III	130	49,8
IV	42	16,1
gesamt	261	100,0

Tabelle 2: Stadienverteilung in den 10 Jahrgängen

Jahr	Stadium				gesamt
	I	II	III	IV	
1970	5 (16,7)	3 (10,0)	17 (56,7)	5 (16,7)	30
1971	7 (20,6)	8 (23,5)	12 (35,3)	7 (20,6)	34
1972	4 (14,8)	5 (18,5)	15 (55,6)	3 (11,1)	27
1973	3 (13,6)	8 (36,4)	8 (36,4)	3 (13,6)	22
1974	5 (22,7)	2 (9,1)	11 (50,0)	4 (18,2)	22
1975	4 (13,8)	3 (10,3)	15 (51,7)	7 (24,1)	29
1976	6 (27,3)	0 (0)	15 (68,2)	1 (4,5)	22
1977	9 (23,7)	4 (10,5)	22 (57,9)	3 (7,9)	38
1978	3 (20,0)	2 (13,3)	7 (46,7)	3 (20,0)	15
1979	7 (31,8)	1 (4,5)	8 (36,4)	6 (27,3)	22

( ): prozentuale Verteilung der Stadien pro Jahr

Tabelle 3: Zystoskopien vor dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Zystoskopien	7 10,1%	7 10,1%	36 52,2%	19 27,5%	69 100%	
Befunde:						% von 69
normal	2	1	10	2	15	21,7
unauffällig in Bezug auf den Tumor	4	3	15	5	27	39,1
Verdrängungs-erscheinungen	3	4	21	9	37	53,6
Verdacht auf Tumoreinbruch	-	-	-	5	5	7,2
Biopsie	-	-	-	3	3	4,3
Histol./Zytol. positiv	-	-	-	3	3	4,3
bullöses Ödem	-	-	-	2	2	2,9
gestörte Blau-ausscheidung:	4	2	8	6	20	29,0
Seitendifferenz	1	2	4	4	11	15,9
beidseits	3	-	4	2	9	13,0
Zystitiszeichen	2	2	8	3	15	21,7
Balkenblase	1	1	5	1	8	11,6
Blasenstein	-	-	1	-	1	1,4

Tabelle 4: Zystoskopien nach dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Zystoskopien	7 13,7%	8 15,7%	29 56,9%	7 13,7%	51 100%	
Befunde:						% von 51
normal	5	3	16	3	27	52,9
unauffällig in Bezug auf den Tumor	7	7	20	3	37	72,5
Verdrängungs-erscheinungen	-	1	7	3	11	21,6
Verdacht auf Tumoreinbruch	-	-	2	1	3	5,9
Biopsie	-	-	1	-	1	2,0
Histol./Zytol. positiv	-	-	-	-	-	
bullöses Ödem	-	-	1	-	1	2,0
gestörte Blau-ausscheidung:	-	1	8	-	9	17,6
Seitendifferenz	-	1	4	-	5	9,8
beidseits	-	-	4	-	4	7,8
Zystitiszeichen	1	3	5	1	10	19,6
Balkenblase	-	-	2	-	2	3,9
Blasenpolyp	1	-	1	-	2	3,9

Tabelle 5: Zusammenfassung der zystoskopischen Befunde vor und nach dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Zystoskopien	14 11,7%	15 12,5%	65 54,2%	26 21,7%	120 100%	
Befunde:						% von 120
normal	7 (50,0)	4 (26,7)	26 (40,0)	5 (19,2)	42	35,0
unauffällig in Bezug auf den Tumor	11 (78,6)	10 (66,7)	35 (53,9)	8 (30,8)	64	53,3
Verdrängungs-erscheinungen	3 (21,4)	5 (33,3)	28 (43,1)	12 (46,2)	48	40,0
Verdacht auf Tumoreinbruch	-	-	2 (3,1)	6 (23,1)	8	6,7
Biopsie	-	-	1 (1,5)	3 (11,5)	4	3,3
Histol./Zytol. positiv	-	-	-	3 (11,5)	3	2,5
bullöses Ödem	-	-	1 (1,5)	2 (7,7)	3	2,5
gestörte Blau-ausscheidung:	4 (28,6)	3 (20,0)	16 (24,6)	6 (23,1)	29	24,2
Seitendifferenz	1 (7,1)	3 (20,0)	8 (12,3)	4 (15,4)	16	13,3
beidseits	3 (21,4)	-	8 (12,3)	2 (7,7)	13	10,8
Zystitiszeichen	3 (21,4)	5 (33,3)	13 (20,0)	4 (15,4)	25	20,8
Balkenblase	1 (7,1)	1 (6,7)	7 (10,8)	1 (3,8)	10	8,3
Blasenpolyp	1 (7,1)	-	1 (1,5)	-	2	1,7
Blasenstein	-	-	1 (1,5)	-	1	0,8

( ): Häufigkeit der zystoskopischen Befunde in % der im jeweiligen Stadium durchgeführten Untersuchungen

Tabelle 6: I.v.-Urogramme vor dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Urogramme	18 18,4%	5 5,1%	53 54,1%	22 22,4%	98 100%	
Befunde:						% von 98
normal	5	2	14	4	25	25,5
unauffällig in Bezug auf den Tumor	6	2	23	5	36	36,7
Verdrängungs-erscheinungen: an der Blase	9	2	20	11	42	42,9
an den Ureteren	7	3	18	10	38	38,8
Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase	-	-	1	1	2	2,0
Hydroureter/ Hydronephrose	1	-	5	4	10	10,2
Aufstau, weitgestelltes Hohlraumsystem	1	1	9	7	18	18,4
entzündliche Veränderungen	1	1	4	4	10	10,2
Schrumpfniere	-	-	2	-	2	2,0
Konkremente	-	-	2	1	3	3,1
Nephroptose	-	-	-	1	1	1,0
Nierenzysten	-	-	2	-	2	2,0
Anomalien der Harnwege:	1	-	5	1	7	7,1
Nierendystopie	-	-	1	-	1	1,0
Doppelniere	-	-	3	1	4	4,1
Nierenhypoplasie	1	-	-	-	1	1,0
Nierennebenanlage	-	-	1	-	1	1,0

Tabelle 7: I.v.-Urogramme nach dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Urogramme	5 12,8%	4 10,3%	24 61,5%	6 15,4%	39 100%	
Befunde:						% von 39
normal	3	4	15	5	27	69,2
unauffällig in Bezug auf den Tumor	4	4	18	6	32	82,1
Verdrängungs-erscheinungen: an der Blase	1	-	5	-	6	15,4
an den Ureteren	-	-	2	-	2	5,1
Hydroureter/ Hydronephrose	-	-	1	-	1	2,6
Aufstau, weitgestelltes Hohlraumsystem	-	-	1	1	2	5,1
entzündliche Veränderungen	-	-	4	-	4	10,3
Konkremente	-	-	1	-	1	2,6
Nephroptose	1	-	-	-	1	2,6

Tabelle 8: Zusammenfassung der urographischen Befunde vor und nach dem ersten operativen Eingriff

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der Urogramme	23 16,8%	9 6,6%	77 56,2%	28 20,4%	137 100%	
Befunde:						% von 137
normal	8 (34,8)	6 (66,7)	29 (37,7)	9 (32,1)	52	38,0
unauffällig in Bezug auf den Tumor	10 (43,5)	6 (66,7)	41 (53,2)	11 (39,3)	68	49,6
Verdrängungs-erscheinungen:						
an der Blase	10 (43,5)	2 (22,2)	25 (32,5)	11 (39,3)	48	35,0
an den Ureteren	7 (30,4)	3 (33,3)	20 (26,0)	10 (35,7)	40	29,2
Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase	-	-	1 (1,3)	1 (3,6)	2	1,5
Hydroureter/ Hydronephrose	1 (4,3)	-	6 (7,8)	4 (14,3)	11	8,0
Aufstau, weitgestelltes Hohlraumsystem	1 (4,3)	1 (11,1)	10 (13,0)	8 (28,6)	20	14,6
entzündliche Veränderungen	1 (4,3)	1 (11,1)	8 (10,4)	4 (14,3)	14	10,2
Schrumpfniere	-	-	2 (2,6)	-	2	1,5
Konkremente	-	-	3 (3,9)	1 (3,6)	4	2,9
Nephroptose	1 (4,3)	-	-	1 (3,6)	2	1,5
Nierenzysten	-	-	2 (2,6)	-	2	1,5
Anomalien der Harnwege	1 (4,3)	-	5 (6,5)	1 (3,6)	7	5,1

( ): Häufigkeit der urographischen Befunde in % der im jeweiligen Stadium durchgeführten Untersuchungen

Tabelle 9: Vergleich Zystoskopie - i.v.-Urogramm (n = 82)

Ausscheidungs-urogramm	Zystoskopie		
	Harnblase unauffällig	Verdrängung der Blase	Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase
Harnblase unauffällig	33	17	3
Verdrängung der Blase	8	17	2
Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase	-	1	1
Ureter-affektion 23			

Tabelle 10: Isotopennephrogramm (ING) und Befunde anderer Untersuchungsmethoden

Alter, Stadium	ING - Befund	Befunde anderer Untersuchungsmethoden
52 J. II	normal	normales i.v.-Urogramm
47 J. III	normal	normales i.v.-Urogramm
62 J. III	normal	Urogramm: geringe Weitstellung des Hohlraumsystems ohne Stauungszeichen, durch mäßige Stenosierung im distalen Ureteranteil
74 J. III	chronische Abflußstörung, intratubuläre Transportstörung	Mikrohämaturie bei Harnweginfekt; Urogramm: pyelonephritische Veränderungen beidseits
70 J. III	Nierenfunktion links nicht sicher nachweisbar	vor 2 Jahren Operation einer Ureterstenose links; Urogramm: linke Niere verkleinert, flüchtige Parenchymfärbung ohne Kontrastmittelausscheidung, Verdacht auf Hydronephrose
64 J. III	beidseitige Parenchymschädigung, rechts mehr als links, beginnende Funktionseinschränkung	Blauausscheidung rechts negativ nach 15 Minuten, links positiv nach 13 Minuten

Tabelle 11: Sonographie und Computertomographie mit Harnwegbefunden im Vergleich mit Zystoskopie (Z), i.v.-Urogramm (U) und gynäkologischer Palpation (P)

Alter, Stadium	Sonographie-Befund	Befunde anderer Untersuchungsmethoden
45 J. I	rechte Niere mit Harnstau	U: Kompression der Ureteren, rechts mehr als links, mit Hydronephrose; fehlende Blauausscheidung rechts; Kreatinin 1,3 mg/100 ml, Harnstoff 54 mg/100 ml
50 J. I	massive Blasenkompression	Z: Blasendachimpression; U: Impression und Verdrängung der Ureteren
60 J. II	Blase nach oben gezogen	Z: angehobener Blasenboden; U: normal
74 J. II	normale Nieren	U: Nieren ohne pathologischen Befund
79 J. II	Abgrenzung Tumor - Blase nicht möglich	U: Ausspannung der Ureteren
53 J. IV	starke Verdrängung der Blase	Z: wegen tumorbedingter Verlagerung der Urethra nicht durchführbar; P: Tumor im Bereich des Urethralwulstes; U: Impression der Blase
67 J. IV	normale Nieren	-
68 J. IV	fehlende Abgrenzbarkeit Tumor - Blase	U: Ureterkompression, evtl. Ummauerung, Impression der Blase
	Computertomographie-Befund	
45 J. I	keine Zeichen des Harnstaus	U: Verdrängung von Blase und Ureteren
63 J. III	Nieren unauffällig	-
67 J. III	solider abgrenzbarer Gewebsbezirk kranial der Blase	Z: unauffällig; U: Stau im rechten Ureter, Blasendeszensus
37 J. IV	Verdrängung der Ureteren und Impression der Blase durch den Tumor, Nieren unauffällig	Z: kein pathologischer Befund; U: Blasenimpression, Nieren unauffällig

Tabelle 12: Harnpflichtige Substanzen im Serum vor der Behandlung (n = 261)

	Stadium				gesamt
	I	II	III	IV	
normale Harnstoff- und Kreatininwerte	51	35	113	37	236
Harnstofferhöhung über 45 mg/100 ml	1	1	10	3	15
Kreatininerhöhung 1,2-1,5 mg/100 ml	-	-	1	1	2
Kreatininerhöhung über 1,5 mg/100 ml	-	-	1	-	1
Harnstofferhöhung über 45 mg/100 ml, Kreatininerhöhung 1,2-1,5 mg/100 ml	1	-	-	1	2
Harnstofferhöhung über 45 mg/100 ml, Kreatininerhöhung über 1,5 mg/100 ml	-	-	5	-	5

Tabelle 13: Bei der gynäkologischen Aufnahmeuntersuchung erhobene Befunde an Blase/Urethra und Befunde anderer Untersuchungsmethoden (Z = Zystoskopie, U = i.v.-Urogramm)

Alter, Stadium	Tastbefund bei der gynäkologischen Untersuchung	Befunde anderer Untersuchungsmethoden
70 J. III	kleinfingergliedgroße tumoröse Infiltration im Blasenboden, Verdacht auf Blaseneinbruch	U: linke Niere verkleinert, keine Kontrastmittelausscheidung, Verdacht auf Hydronephrose; Isotopennephrogramm: Nierenfunktion links nicht sicher nachweisbar; Zustand nach Operation einer Ureterstenose
67 J. IV	hühnereigroße Resistenz im Bereich der Blasenhinterwand	Z: Verdacht auf Tumoreinbruch; Histologie: Karzinom im Harnblasenschleimhautbindegewebe; U: unauffällig
47 J. IV	Tumor komprimiert die Blase stark	Z: Tumorimpression der Harnblase, Blauausscheidung rechts nach 10 Minuten negativ; U: Impression und Kaudalverlagerung der Blase durch den Tumor, Ureterkompression und Hydroureter beidseits
59 J. IV	Zervix ist offenbar mit dem Blasenboden verwachsen	Z: massive Blasenimpression, Blauausscheidung links verzögert; U: Hydronephrose und pyelonephritische Veränderungen links, Impression der Blase
53 J. IV	zwei Tumoren im Bereich des Urethralwulstes	Z: wegen tumorbedingter Harnröhrenrichtungsveränderung nicht durchführbar; U: Deszensus und Impression der Blase durch den Tumor; Sonographie: Verdrängung der Blase

Tabelle 14: Urologische Symptome bei der Aufnahme (n = 28)

Symptom	Stadium				gesamt	% von 28
	I	II	III	IV		
Pollakisurie	2	3	5	3	13	46
Druck auf die Blase	2	1	6	-	9	32
Dysurie, Harnsperre	1	1	5	-	7	25
Oligourie	-	-	3	-	3	11
Hämaturie	-	-	2	1	3	11

Tabelle 15: Art des ersten operativen Eingriffs (n = 250)

	Stadium			
	I	II	III	IV
Patientinnen gesamt	53	36	130	42
operative Eingriffe gesamt	53 (100)	36 (100)	124 (95,4)	37 (88,1)
Inspektions-laparotomie/ -laparoskopie	-	2 (5,6)	56 (43,1)	16 (38,1)
Laparotomie (kurativ, Tumorreduktion)	53 (100)	34 (94,4)	68 (52,3)	21 (50,0)

( ): Häufigkeit der Eingriffe in % der Patientinnen des jeweiligen Stadiums

Tabelle 16: Bei der Laparotomie und Laparoskopie festgestellte Affektionen der Harnwege

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Zahl der operativen Eingriffe	53	36	124	37	250	
Operationsbefunde:						% von 250
kein Hinweis auf tumorbedingte urologische Affektion	21 (39,6)	9 (25,0)	27 (21,8)	6 (16,2)	63	25,2
Metastasen auf dem Blasenperitoneum	-	2 (5,6)	38 (30,6)	13 (35,1)	53	21,2
große Tumoren, kleines Becken ausgemauert	32 (60,4)	25 (69,4)	67 (54,0)	23 (62,2)	147	58,8
enge Beziehung Tumor - Harnwege beschrieben	-	2 (5,6)	14 (11,3)	6 (16,2)	22	8,8
Tumoreinbruch	-	-	3 (2,4)	2 (5,4)	5	2,0

( ): Häufigkeit von Harnwegaffektionen in % der operativen Eingriffe im jeweiligen Stadium

Tabelle 17: Bei der Operation festgestellter Tumorbefall von Blase/Ureteren und Befunde der Voruntersuchungen (Z = Zystoskopie, U = i.v.-Urogramm)

Alter, Stadium	Operationsbericht	Befunde der Voruntersuchungen
49 J. IV	gesamtes Blasendach von Tumor durchsetzt, linker Ureter an mehreren Stellen von Karzinomgewebe eingeschlossen; Blasenläsion	Z: Blasenimpression ohne Verletzung der Schleimhaut, zipflige Ausziehung beider Blasenseiten; U: funktionelle Stenosierung beider Ureteren, rechts mehr als links, leichte Aufweitung des rechten Hohlraumsystems
68 J. IV	Blasendach karzinomatös infiltriert, bis an den Fundus uteri hinaufgezogen; Blasenläsion	U: Ureterkompression beidseits mit geringer Aufweitung der Nierenbecken, links tumoröse Ummauerung des Ureters nicht sicher auszuschließen, Blasenimpression; Sonographie: Tumor von der Blase nicht abgrenzbar
44 J. III	Blase in breiter Fläche mit dem Tumor verwachsen, Blasenboden erscheint teilweise einige Millimeter dick mit Tumor infiltriert; linker Ureter prävesikal von Tumor umgeben, erscheint nicht gestaut	-
46 J. III	Blasendach von Karzinom durchsetzt	Z: unauffällig; U: lateralkonvexbogiger Verlauf des rechten Ureters, freier Abfluß
74 J. III	gesamtes Blasendach befallen; von der Blase nach ventral zu ganzes Peritoneum in eine Tumorplatte umgewandelt, bis an den Uterus heranreichend	U: Weichteiltumor im kleinen Becken mit Impression der Harnblase

Tabelle 18: Urologische Veränderungen vor Behandlungsbeginn

	Stadium				gesamt	
	I	II	III	IV		
Patientinnen mit urologischen Veränderungen	20	15	82	33	150	
Urologische Veränderungen:						% von 150
Verdacht auf Tumoreinbruch in die Blase	-	-	6	8	14	9,3
Verdrängungserscheinungen an der Blase	12	8	38	17	75	50,0
an den Ureteren	8	3	16	10	37	24,7
Hydronephrose	1	-	6	4	11	7,3
Aufstau in den ableitenden Harnwegen	1	1	10	8	20	13,3
enge Beziehung Tumor - Harnwege laut Operationsbericht	-	2	14	6	22	14,7
gestörte Blauausscheidung	4	3	16	6	29	19,3
Niereninsuffizienz, erhöhte Retentionswerte	2	2	18	7	29	19,3
antibiotisch behandelte Harnweginfektion	1	2	11	8	22	14,7
Zystitiszeichen bei der Zystoskopie	3	5	13	4	25	16,7
Nebenbefunde, z.B. Steine, Anomalien	4	2	26	9	41	27,3

Tabelle 19: Mit Endoxan behandelte Patientinnen

Stadium	Zahl der Patientinnen	mit Endoxan behandelt	
		n	%
I	53	35	66,0
II	36	33	91,7
III	130	118	90,8
IV	42	38	90,5
gesamt	261	224	85,8

Tabelle 20: Häufigkeit der "Endoxanzystitis"
(Makrohämaturie, zystoskopische Zeichen)

Jahrgang der Diagnose	mit Endoxan behandelte Patientinnen	Endoxanzystitiden	
	n	m	%
1970-1973	102	12	11,8
1974-1976	61	8	13,1
1977-1979	61	4	6,6
gesamt	224	24	10,7

Tabelle 21: Während der Nachsorgezeit beschriebene urologische Veränderungen und Komplikationen als Folge des Ovarialkarzinoms

	Stadium				gesamt		
	I	II	III	IV			
Patientinnen gesamt	53	36	130	42	261		
Patientinnen mit urologischen Komplikationen	4 7,5%	5 13,9%	19 14,6%	10 23,8%	38 14,9%		
Urologische Komplikationen:						% von 38	% von 261
Abflußbehinderung, Hydronephrose	2	4	8	6	20	52,6	7,7
eingeschränkte Nierenfunktion	1	-	3	3	7	18,4	2,7
funktionslose Niere	-	2	3	3	8	21,1	3,1
Impression der Nieren	-	-	2	-	2	5,3	0,8
Impression der Blase	2	3	10	4	19	50,0	7,3
Blasenwandinfiltration	-	1	3	3	7	18,4	2,7
Tumor auf dem Blasenperitoneum	-	-	3	-	3	7,9	1,1
Blasen-Scheiden-Fistel	-	-	1	-	1	2,6	0,4
bullöses Ödem	-	-	-	1	1	2,6	0,4

Tabelle 22: Bei Behandlungsbeginn bekannte Harnwegaffektionen als Folge des Ovarialkarzinoms, Verlauf während der Nachsorgezeit

Patientinnen (Alter, Stadium):

1) 64 J. II	7) 61 J. III	13) 42 J. IV
2) 38 J. III	8) 64 J. III	14) 46 J. IV
3) 44 J. III	9) 69 J. III	15) 58 J. IV
4) 44 J. III	10) 70 J. III	16) 67 J. IV
5) 53 J. III	11) 71 J. III	17) 67 J. IV
6) 57 J. III	12) 37 J. IV	18) 67 J. IV

Harnwegbefunde während der Nachsorgezeit	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	neue Veränderung
Abflußbehinderung, Ureterverdrängung		12)	1) 2) 3) 4) 11) 13) 14) 18)	
eingeschränkte Nierenfunktion	8)		2)	3) 5) 11) 13) 14) 18)
funktionslose Niere	17)	10)		2)
Impression der Blase			5) 6) 9) 13) 15)	1) 3) 4)
Blasenwandinfiltration	17)	14) 16)		2)
Tumor auf dem Blasenperitoneum			7) 13)	
Nierenverlagerung				5)

Tabelle 23: In der Nachsorgezeit festgestellte Harnwegaffektionen als Folge des Ovarialkarzinoms (n = 20)

Stadium	Auftreten der ersten Harnwegaffektion															
I									z	z	x				x	
II	o	x			x								x			
III			c	o	x x z	x		z z						z		
IV			y		x		y									
	3	5	6	7	9	11	12	13	15	16	17	23	43	47	108	Monate nach Behandlungsbeginn

Art der ersten Harnwegaffektion:

x = Verdrängungserscheinungen am Ureter, Abflußbehinderung, Hydronephrose

y = stumme Niere

z = Verdrängungserscheinungen an der Blase

o = Blasenwandinfiltration

c = Blasen-Scheiden-Fistel

Tabelle 24: Harnwegaffektionen nicht eindeutiger Ursache während der Nachsorgezeit

	Stadium				gesamt
	I	II	III	IV	
Patientinnen mit Harnwegaffektion	3	2	15	-	20
Veränderungen:					
Hämaturie unklarer Genese	2	1	5	-	8
Nierenschaden	2	1	10	-	13
Pyelonephritis	1	-	4	-	5
Verdacht auf Hydronephrose	-	-	1	-	1

Tabelle 25: Urologische Veränderungen beim Tod der Patientin (n = 19)

	Stadium				gesamt
	I	II	III	IV	
Urologische Komplikationen als Todesursache:	-	-	5	3	8
Urämie	-	-	1	1	2
Nierenversagen	-	-	3	2	5
unstillbare Makrohämaturie bei Blaseneinbruch	-	-	1	-	1
In der Todesursachen-Diagnostik genannte urologische Veränderungen:	-	2	5	4	11
Tumorbefall der Blase	-	-	-	1	1
Ureterstenosierung	-	-	1	-	1
Urämie, Niereninsuffizienz	-	1	3	1	5
Nierenversagen	-	1	1	1	3
Blasenblutung unter Endoxan	-	-	-	1	1

Tabelle 26: Bei der Sektion festgestellte urologische Veränderungen

	Stadium				gesamt
	I	II	III	IV	
Zahl der Sektionen	3	1	16	2	22
Befunde:					
ohne urologische Veränderung	1	-	4	-	5
Nierenmetastase	1	-	2	-	3
Uretermetastase	-	-	1	-	1
Ureterstenosierung	-	-	2	-	2
Hydronephrose	-	-	5	-	5
hämorrhagische Zystitis	-	1	4	-	5
Zeichen des akuten Nierenversagens	1	-	3	1	5
chronisch interstitielle Nephritis	-	-	-	1	1
diabetische Glomerulosklerose	-	-	2	-	2
Nierenzyste, -adenom	-	-	1	1	2
Blasenstein	-	-	-	1	1

7. Literaturverzeichnis

ABRAHAMSEN, H.: Über einen Fall von Blasentamponade bei durchgebrochener, karzinomatös entarteter Dermoidzyste des Ovar. Zentralbl. Gynäkol. 85 (1963) 21-26

ALEXANDER, S., K.KIM, B.D. PINCK, H. BRENDLER: Metastatic ureteral tumors. J. Urol. 110 (1973) 288-290

ANGELOVA, Y., G. MITROV, L. SALAMBASHEV, G. BUDEVSKI: Changes in the venous urography and isotope nephrography in patients with malignant tumors of the female genitals. Int. Urol. Nephrol. 5 (1973) 53-61

ARBNER, J., F. BRANDSTETTER, A. SCHIMATZEK: Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung urologischer Komplikationen in der Gynäkologie. Zentralbl. Gynäkol. 83 (1961) 1269-1277

ARTNER, J., A. BECK: Die Ovarialcarcinome an der II. Universitäts-Frauenklinik Wien in den Jahren 1958-1967. Arch. Gynäkol. 209 (1970) 175-201

BEYER-BOON, M.E., H.J. DE VOOGT, A. SCHABERG: The effects of cyclophosphamide treatment on the epithelium and stroma of the urinary bladder. Eur. J. Cancer 14 (1978) 1029-1035

BRANDL, E., H. WAND: Erfahrungen mit der Ausscheidungsurographie in der Gynäkologie. Urologe, B, 13 (1973) 45-48

BROCK, N., J. STEKAR, J. POHL, W. SCHEEF: Antidot gegen urotoxische Wirkungen der Oxazaphosphorin-Derivate Cyclophosphamid, Ifosfamid und Trofosfamid. Naturwissenschaften 66 (1979) 60-61

BUCHMANN, E.: Ureterstenosierung und Hydronephrosenbildung durch Krebsinfiltration und Strahleninduration des Parametriums beim Collumcarcinom. Strahlentherapie 99 (1956) 20-38

CARL, P.: Oligo-Anurie beim Genitalkarzinom der Frau. Geburtshilfe Frauenheilkd. 34 (1974) 859-866

CAROL, W., G. KUPFER: Klinik und Behandlungsergebnisse der bösartigen Ovarialgeschwülste. MMW 107 (1965) 2348-2353

DAVIDSON, A.I.G., N.A. MATHESON: Ovarian cysts and urinary symptoms. Br. J. Surg. 51 (1964) 908-910

DELGADO, G.: Urinary conduit diversion in advanced gynecologic malignancies. Gynecol. Oncol. 6 (1978) 217-222

DETURE, F.A., D.M. DRYLIE: Evaluation of indigo carmine as an indicator of renal function. J. Urol. 112 (1974) 693-696

DURKEE, C., R. BENSON: Bladder cancer following administration of cyclophosphamide. Urology 16 (1980) 145-148

FREDA, V.C., D. TACCHI: Ureteral injury discovered after pelvic surgery. Am. J. Obstet. Gynecol. 83 (1962) 406-409

FUJITA, J., K. MATSUMOTO, T. KAKIZOE, T. MURASE: Prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis by continuous bladder irrigation. Urology 18 (1981) 250-251

FÜLGRAFF, G., D. PALM: Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie, 3. Aufl. Fischer, Stuttgart, New York 1979

GROMIS, R.M., H.A. FELDMANN, J.B. PUSCHETT: Postobstructive diuresis following ovarian cystectomy in a nonazotemic woman. Am. J. Obstet. Gynecol. 130 (1978) 728-729

GÜNTHER, H.: Urologische Komplikationen nach radikaloperiertem und strahlenbehandeltem Genitalkarzinom. Zentralbl. Gynäkol. 84 (1962) 1283-1292

HADFIELD, G.J.: Urological problems following treatment of ovarian carcinoma. Br. J. Urol. 41 (1969) 676-681

HAVLICEK, S., L. KOS: Klinische und urologische Nachsorge bei gynäkologischen Karzinomen. Fortschr. Med. 97 (1979) 365-368

HENNIG, R., K.L. WAGNER, W. KORTE: Operation und Endoxan-Therapie beim Ovarialkarzinom. Arch. Gynäkol. 211 (1971) 343-345

HEROLD, K.: Welche Faktoren beeinflussen die Heilungsziffer beim Ovarialkarzinom? Zentralbl. Gynäkol. 91 (1969) 1465-1472

HOFFMANN, L., H. BÖHL: Hochgradige Harnstauung des oberen Harntraktes durch Ovarialzysten. Z. Urol. Nephrol. 71 (1978) 207-210

IMRAY, T.J.: Evaluation of pelvic masses during infusion excretory urography. Am. J. Roentgenology, Radiumtherapy and Nuclear Medicine 125 (1975) 60-65

JANISCH, H.: Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms. Wien. Klin. Wochenschr. 87 (1975) 450-455

KÄSER, O.: Fehler und Misserfolge in der operativen Gynäkologie, Ursachen und Lehren. Geburtshilfe Frauenheilkd. 32 (1972) 749-756

KENT, S.W., D.G. MC KAY: Primary cancer of the ovary. Am. J. Obstet. Gynecol. 80 (1960) 430-438

KINDERMANN, G.: Der Wert von Thoraxaufnahme und Ausscheidungsurogramm vor gynäkologischen Operationen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 27 (1967) 22-32

KIRCHHOFF, H.: Die Behandlung der Harnwegskomplikationen als Folge der Therapie des Kollumkarzinoms. Strahlentherapie 113 (1960 a) 356-368

KIRCHHOFF, H.: Komplikationsreiche Veränderungen am Harnsystem nach Strahlentherapie des Kollumkarzinoms. Geburtshilfe Frauenheilkd. 20 (1960 b) 34-39

KLEMPNER, E.: Gynecological lesions and ureterohydronephrosis. Am J. Obstet. Gynecol. 64 (1952) 1232-1241

KLISSARISTOS, A.A., N.S. MANOUELIDES, A.C. COMMINOS: Preoperative intravenous pyelography in gynecology. Int. Surg. 59 (1974) 31-32

KÖLLER, M., H.A. HIRSCH, R. FRIDRICH, W. ZÜRCHER: Nephrologische Befunde vor und nach gynäkologischen Operationen. Arch. Gynäkol. 219 (1975) 237-238

KRAFFT, W., H. BEHLING, W. PREIBSCH, D. BRÜCKMANN, A. SCHIRMER: Über die Todesursachen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen. Zentralbl. Gynäkol. 103 (1981) 261-266

KREMLING, H., C. GOECKE: Harnweginfektionen bei Krankheiten des weiblichen Genitalsystems. Med. Klin. 61 (1966) 956-959

KREMLING, H., W. LUTZEYER, R. HEINTZ: Gynäkologische Urologie und Nephrologie, 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1982

KREMLING, H., A. RUMMEL, H. BORGMANN: Zur Frage der Harnabflußstörung beim Genitalkarzinom der Frau. Med. Welt (1962) 1575-1581

LENTLE, B.C., W.R. CASTOR, L.B. BROWN, G.A. GLAZEBROOK: Renography in the diagnosis of obstructive uropathy due to malignant tumors of the pelvis. Surg. Gynecol. Obstet. 139 (1974) 353-354

LICHTENAUER, P., L.V. WAGENKNECHT: Zur Blasenblutung nach Endoxan-Therapie. Chirurg 45 (1974) 417-420

LONG, J.P., J.B. MONTGOMERY: The incidence of ureteral obstruction in benign and malignant gynecologic lesions. Am. J. Obstet. Gynecol. 59 (1950) 552-561

MARBERGER, H.: Diagnostik. In: Klinische Urologie, hrsg. von C.E. ALKEN, W. STAEHLER. Thieme, Stuttgart 1973

MARSHALL, F.F., H.F. KLINIEFELTER: Late hemorrhagic cystitis following low-dose cyclophosphamide therapy. Urology 14 (1979) 573-575

DE MARZI, S., G. ATZENI, S. VIOLA, M. LEGNAIOLI: Gli esami urografico e radionefrografico nella valutazione delle complicanze urologiche delle neoplasie utero-ovariche. Radiol. Med. 55 (1969) 1079-1089

MILLS, P.R., R.J. HOLDEN, M.A.C. COWELL, G. WATKINSON: Complications following pelvic irradiation for ovarian carcinoma. Br. J. Clin. Pract. 34 (1980) 150-154

MOORMANN, J.G., H.R. OSTERHAGE, H.B. KASTERT: Urologische Früh- und Spätkomplikationen bei gynäkologischen Erkrankungen. Fortschr. Med. 92 (1974) 1208-1216

NEHER, M.: Blasen-Darm-Fisteln. Dtsch. Med. Wochenschr. 100 (1975) 1378-1389

NÖSCHEL, H., D. GERL, H.J. SEEWALD: Zur Problematik der Urogenitalfisteln beim Genitalkarzinom. Dtsch. Gesundheitsw. 28 (1973) 462-464

OSTERHAGE, H.R.: Therapie und Ergebnisse urologischer Komplikationen nach gynäkologischen Operationen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 37 (1977) 857-863

PECK, A.G., I.C. YODER, R.C. PFISTER: Tomography of pelvico-abdominal masses during intravenous urography. Am. J. Roentgenology, Radiumtherapy and Nuclear Medicine 125 (1975) 322-330

PFLEIDERER, A. JR.: Rezidiv und Therapiefolgen beim erfolgreich zytostatisch behandelten Ovarialkarzinom Stadium III. In: Bücherei des Frauenarztes, Bd. 5, hrsg. von H. JUNG, F. KUBLI, K.H. WULF. Enke, Stuttgart 1973

PFLEIDERER, A., S. KIYAN: Die Behandlung des Ovarial-Karzinoms in der Univ.-Frauenklinik Tübingen seit 1957 und ihre Ergebnisse. Med. Welt 18 (1967) 3095-3102

POMERANCE, W., A. MOLTZ, J.E. HALL: Factors influencing survival in ovarian carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 96 (1966) 418-424

RICHTER, K.: Komplikationen von seiten der oberen Harnwege bei gynäkologischen Erkrankungen, Operationen und nach Strahlentherapie. Verh. Dtsch. Ges. Urol. 27 (1976) 10-12

RODEN, J.S., H.M. HAUGEN, D.G. HALL, P.A. GREENBERG: The value of intravenous pyelography prior to elective gynecologic operations. Am. J. Obstet. Gynecol. 82 (1961) 568-571

ROMERO, R.E., T.H. HICKS, G.H. GALINDO, G.W. DRACH: Evaluation of importance of cystoscopy in staging gynecologic carcinomas. J. Urol. 121 (1979) 64-65

SACK, R.A.: The value of intravenous urography prior to abdominal hysterectomy for gynecologic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 134 (1979) 208-212

SCHEEF, W., H.O. KLEIN, N. BROCK, H. BURKERT, U. GÜNTHER, H. HOEFER-JANKER, D. MITRENGA, J. SCHNITKER, R. VOIGTMANN: Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: preliminary results. Cancer Treatm. Rep. 63 (1979) 501-505

SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, 5. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York 1982

SCHRAGE, R., P.A. KÖNIG: Das Urozytogramm bei der Behandlung des Kollum- und Ovarialkarzinoms. Med. Welt 23 (1972) 1938-1943

SCHULTHEIS, J., F. KÖHLER: In die Harnblase durchgebrochenes benignes zystisches Teratom (Dermoidzyste) des Ovars. Z. Urol. Nephrol. 70 (1977) 733-737

SCHULTZE, H., W. WEISE: Über die Häufigkeit, Symptomatologie und Therapie des Ovarialkarzinom. Zentralbl. Gynäkol. 93 (1971) 1471-1480

SPECHTER, H.J., K.M. BAUER, O. MÜLLER, H. TRAUT: Folgen am harnbereitenden und harnableitenden System während Cyclophosphamid-Therapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 90 (1965) 1458-1465

STRACHAN, C.J.L.: Intrapelvic dermoid cysts in adolescent girls presenting with urinary retention. Br. J. Surg. 60 (1973) 287-288

TESKE, H.J., E. HEISSEN: Das Infusions-Urogramm bei gynäkologischen Tumoren. Strahlentherapie 138 (1969) 332-336

ULMSTEN, U.: Ureterobstruktion nach der Behandlung des Kollumkarzinoms. Verh. Dtsch. Ges. Urol. 27 (1976) 27-30

VAHLENSIECK, W., H. HOEFER-JANKER, H. BRÜHL, W. SCHEEF: Zur Pathogenese, Klinik und Prophylaxe der sogenannten Cyclophosphamid-Zystitis. MMW 116 (1974) 1889-1894

WATSON, N.A., R.G. NOTLEY: Urological complications of cyclophosphamide. Br. J. Urol. 45 (1973) 606-609

Lebenslauf

Am 14. Mai 1956 wurde ich, Sibylle Charlotte Kastropp, als Tochter des Oberstudiendirektors Friedrich Kastropp und der Irma Kastropp, geb. Bleibel, in Dornhan Kreis Rottweil geboren.

Von 1963 bis 1966 besuchte ich die Grundschule in Dornhan, anschließend das Progymnasium Sulz und ab 1972 das Gymnasium Horb, wo ich 1975 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1978 den Ersten Abschnitt und 1981 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Nach dem Praktischen Jahr am Diakonissenkrankenhaus und am Olgahospital in Stuttgart legte ich am 27. April 1982 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.